



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

XANTOMA RETROBULBAR EM GATO EUROPEU COMUM – ESTUDO DE UM
CASO CLÍNICO

ANDREA DO ROSÁRIO PIRES

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão
Oliveira

Doutor José Manuel Antunes Ferreira
da Silva

Dra. Maria Cristina Moreira dos
Santos Farrajota Seruca

ORIENTADORA

Dra. Maria Cristina Moreira dos
Santos Farrajota Seruca

CO-ORIENTADORA

Doutora Esmeralda Sofia Costa
Delgado

2016
LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

XANTOMA RETROBULBAR EM GATO EUROPEU COMUM – ESTUDO DE UM
CASO CLÍNICO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

ANDREA DO ROSÁRIO PIRES

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão
Oliveira

Doutor José Manuel Antunes Ferreira
da Silva

Dra. Maria Cristina Moreira dos
Santos Farrajota Seruca

ORIENTADORA

Dra. Maria Cristina Moreira dos
Santos Farrajota Seruca

CO-ORIENTADORA

Doutora Esmeralda Sofia Costa
Delgado

2016
LISBOA

AGRADECIMENTOS

Sem querer entrar num espaço comum, gostaria de dirigir agradecimentos a todos os que tornaram possível a realização e concretização deste trabalho de investigação, àqueles que me incentivaram a começar, e a continuar até ao fim, aos que me deram todo o apoio, e aos que direta ou indiretamente participaram neste grande desafio.

A Deus por ter-me dado força e coragem para que eu superasse todas as dificuldades surgidas ao longo desta etapa.

À Faculdade de Medicina Veterinária por tudo o que me ensinou nestes 6 anos e pelos bons momentos aqui passados.

À minha orientadora, Dra. Cristina Seruca, pela transmissão dos seus conhecimentos e disponibilidade demonstrada, e à minha coorientadora, Professora Esmeralda Delgado, por todo o apoio, disponibilidade e atenção.

À equipa do VetOeiras, Hospital Veterinário Central da Linha de Cascais, pelo que me ensinou durante esta fase da minha vida, não só a nível profissional, mas também pessoal e pelos excelentes 7 meses de estágio.

Aos meus pais e irmã, que ao longo da minha vida me aconselharam, apoiaram incondicionalmente e incentivaram em todas os períodos percorridos com enorme dedicação e amor. Sem eles não teria sido possível este caminho.

Aos meus avós que sempre acreditaram em mim, alimentaram-me os sonhos e possibilitaram a concretização de muitos. O seu maior desejo seria a realização desta etapa. Ao meu namorado, pelas constantes palavras de conforto, estímulo e motivação e por toda a sua dedicação.

Ao Dr. Hugo Pissarra por toda a sua disponibilidade e apoio na realização desta dissertação e pela sua paixão à Medicina.

Em especial à amiga e médica veterinária Catarina Boavista pela amizade incondicional que me tem proporcionado e por todo o apoio.

Aos amigos de curso e estágio que este percurso me ofereceu, que tanto me apoiaram, tornaram os problemas mais fáceis e me proporcionaram momentos inesquecíveis.

E também aos restantes, não menos importantes, mas demasiados, para referir um a um!

RESUMO

Xantoma Retrobulbar em Gato Europeu Comum – Estudo de um caso clínico

Os xantomas são lesões benignas granulomatosas, caracterizadas por conterem depósitos de derivados lipoproteicos. Localizam-se normalmente na derme e, apesar de raros, têm sido descritos casos em animais de companhia. As zonas mais afetadas são principalmente a cabeça, extremidades distais e zonas correspondentes a proeminências ósseas. Contudo, até a data não se conhecem casos de xantomas com localização retrobulbar.

A formação de xantomas normalmente reflete uma concentração plasmática anormal de colesterol, triglicéridos ou lipoproteínas, estando intimamente relacionada com alterações no metabolismo dos lípidos. No entanto, a patofisiologia e a etiologia não se encontram totalmente estabelecidas. Acredita-se que a formação de xantomas seja o resultado da infiltração e posterior fagocitose de lipoproteínas de densidade baixa (LDL) por macrófagos residentes.

O tratamento passa pela correção da causa primária, uma vez que a excisão cirúrgica isolada pode conduzir a recidivas.

Neste trabalho descreve-se um caso clínico de xantoma em felídeo com uma localização atípica: no espaço retrobulbar. O objetivo deste estudo é descrever pela primeira vez um caso clínico de xantoma retrobulbar em medicina veterinária, especificamente num gato. É apresentada a sintomatologia, exames complementares realizados para chegar a um diagnóstico definitivo e o método terapêutico selecionado.

O felídeo apresentou-se a consulta com exoftalmia moderada e diminuição marcada da repulsão no olho direito (OD). Como exames complementares de diagnóstico foram realizados ecografia ocular, punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ecoguiada e respectiva citologia, hemograma, bioquímicas séricas, TC da cabeça e biópsia guiada por TC. O resultado histopatológico foi o exame que permitiu o diagnóstico definitivo, tendo-se observado lesões sugestivas de xantoma. Optou-se por um tratamento cirúrgico, sendo a exenteração a técnica realizada. Analisaram-se as concentrações séricas de triglicéridos e colesterol, tendo-se verificado existência de hipertrigliceridemia. Sete meses após a realização da exenteração, não se verificaram sinais de recidivas.

Devem ser realizados mais estudos para clarificar a etiologia e patogenia desta doença.

PALAVRAS-CHAVE: xantoma, xantoma retrobulbar, gato, dislipidemia

ABSTRACT

Orbital Xanthoma in a European Cat – Case Report

Xanthomas are benign granulomatous injuries, characterized by lipoproteic intracellular deposits. They are usually located on the derme and have been reported unfrequently in companion animals. The most commonly affected areas include the head, distal extremities and bone prominences. To the best of our knolegdge this is the first description of orbital xantoma in a cat.

The patogenesis of xanthomas is normally associated with abnormal serum concentrations of cholesterol, triglycerides or lipoproteins, and are deeply related with lipid metabolism abdormalitis. The pathophysiology and etiology are not totally established, but it is believed that the xanthomas are the result of infiltration and posterior LDL phagocytosis by resident macrophages.

The treatment involves the correction of the primary cause because cirurgical excision by itself usually leads to recurrences.

This study reports a clinical case of xanthoma in a cat with an atipical localizacion: retrobulbar space. The main goal of this study is to describe for the first time a case of a retrobulbar xanthoma in veterinary medicine, specifically in a cat. The clinical signs, complementary exams needed to establish a definitve diagnosis and the elected treatment were described.

The feline presented with moderate exophtalmia and marked decrease of retropulsion of the right eye. Several complementary diagnostic tests were performed which included ocular ultrasonography, fine needle aspiration cytology, cuture and antibiogram, cell blood count, serum biochemistry, CT scan of the head and CT scan guided biopsy of the mass. The result of histopathology allowed the definitive diagnosis. Exenteration was elected a definitive surgical treatment. The serum concentration of cholesterol and tryglicerids were analysed and hypertrigliciridaemia was identified. Seven months post surgery no signs of recurrence were reported.

More studies to clarify the etiology and pathogeny of this disease are warranted in the future.

KEY WORDS: xanthoma, orbital xanthoma, cat, dislipidaemia

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos.....	i
Resumo	iii
Abstract	iv
Índice Geral	v
Introdução.....	1
Capítulo I – Relatório de Estágio	2
Capítulo II – Revisão Bibliográfica	5
1.Xantoma em animais domésticos.....	5
1.1. Apresentação clínica em Medicina Veterinária.....	5
1.2. Generalidades sobre o metabolismo lipídico.....	6
1.3. Etiologia e Patogenia	9
1.4. Sinais Clínicos	14
1.5. Técnicas de Diagnóstico	14
1.5.1.Histopatologia	17
1.6. Diagnósticos diferenciais	19
1.7. Tratamento	19
1.8. Casos atípicos descritos em animais de companhia	21
1.9. Xantomas em Medicina Humana	23
2. Generalidades sobre a anatomia da órbita.....	26
3. Xantomas orbitários	34
3.1. Introdução.....	34
3.3. Etiologia e Patogenia	36
3.4. Sinais Clínicos	37
3.5. Técnicas de Diagnóstico.....	37
3.5.2 Ecografia Ocular	41
3.5.3 Importância da TC	41
3.5.4 Biópsia e posterior exame histopatológico	43
3.6. Diagnósticos diferenciais	43

3.7. Tratamento	44
3.7.1. Tratamento cirúrgico	44
3.8. Xantomas orbitários em medicina humana	48
Capítulo III – Relato de Caso Clínico	54
4.OBJECTIVO	54
5. MATERIAIS E MÉTODOS - Relato de caso clínico	54
5.1. Primeira consulta.....	54
5.1.1. História clínica	54
5.1.2. Exame oftalmológico	54
5.1.3. Exames complementares de diagnóstico	55
5.1.3.1. Hemograma, bioquímica sérica e proteinograma.....	56
5.1.3.2. Ecografia ocular	56
5.1.3.3. Citologia	56
5.1.4. Diagnósticos diferenciais	56
5.1.5. Exames complementares de diagnóstico	56
5.1.6. Tratamento.....	57
5.2. Consulta de revisão.....	57
5.2.1. Tratamento.....	57
5.3. Consulta de revisão.....	57
5.3.1. Tratamento.....	57
5.4. Consulta de revisão.....	57
5.4.1. Tratamento.....	58
5.4.1. Exames complementares de diagnóstico	58
5.4.2. Diagnósticos diferenciais	62
5.5. Consulta de revisão.....	62
5.5.1. Exames complementares	63
5.5.2. Tratamento cirúrgico.....	63
5.5.2.1. Anestesia.....	63
5.5.2.2. Execução da técnica cirúrgica.....	64
5.5.2.3. Pós-cirúrgico.....	67

5.5.2.4 Plano terapêutico de alta	68
5.5.3. Resultado do exame histopatológico	68
5.5.5. Seguimento clínico	70
6. Discussão	71
Capítulo IV – Considerações finais e perspectivas futuras	78
Anexo 1	79
Bibliografia	80

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de casos registados durante o período de estágio.....	3
--	---

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Causas de hiperlipidémia em canídeos e felídeos. Adaptado de Nelson & Delaney (2013).	10
Tabela 2 - Bioquímicas séricas do felídeo de nome Branquinha em Outubro de 2015.	79
Tabela 3 - Hemograma do felídeo de nome Branquinha em Outubro de 2015.	79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Xantoma Cutâneo num felídeo. Adaptado de Ginzinger et al. (2016).	6
Figura 2 - Mobilidade das lipoproteínas na electroforese. Adaptado de Beaumont et al. (1970).	9
Figura 3 - Coloração do soro de um felídeo com hipertrigliceridémia (esquerda) após centrifugação, em comparação com um soro normolipidémico (direita). Adaptado de Ginzinger et al. (2016).	16
Figura 4 - Corte histopatológica de um xantoma cutâneo presente num gato. Adaptado de Ravens (2013).	18
Figura 5 - Aspecto lateral e dorsal do crânio de gato, incluindo a órbita. Adaptado de Boyd, Paterson & May (2001).	27
Figura 6 - Óbita de um canídeo, na qual se pode verificar os foromens orbitais e a fissura orbitária. Adaptado de Samuelson (2013).	28
Figura 7 - Divisões da fáscia orbital. Adaptado de Samuelson (2013).	29
Figura 8 - Músculos extra oculares presentes nos carníveros. Adaptado de Samuelson (2013).	31
Figura 9 - Músculos peri orbitais dos felídeos. Adaptado de Diesen (2008).	33
Figura 10 - Miologia do crânio de um felídeo. Adaptado de Diesen (2008).	34
Figura 11 - Conjuntivite lipogranulomatosa num felídeo, com múltiplos nódulos brancos na conjuntiva palpebrar das pálpebras inferior e superior. Adaptado de Read & Lucas (2001). .	36
Figura 12 - Corte histopatológico de uma lesão de conjuntivite lipogranulomatosa, observando-se macrófagos, células gigantes de Touton e vacúolos opticamente vazios que correspondem a lípidos. Adaptado de Read & Lucas (2001).	43
Figura 13 - Técnica de enucleação e exenteração (Spiess & Pot, 2013).	46
Figura 14 - Fotografia do felídeo na primeira consulta, no exame à distância, onde se pode observar lacrimejo, ligeiro blefarospasmo e hiperemia da margem palpebral superior e inferior. Fotografia cedida pela Dra. Cristina Seruca.	55
Figura 15 - Fotografia num plano dorsal, no exame à distância, onde se pode observar exoftalmia do OD. Fotografia cedida pela Dra. Cristina Seruca.	55

Figura 16 - Tomografia Computorizada realizada em Outubro de 2015 ao felídeo Branquinha	60
Figura 17 - Imagem do corte histopatológico da massa retrobulbar obtida por biópsia. Fotografia cedida pela Dra. Carolina Naranjo.	61
Figura 18 - Fotografias cedidas pela Dra. Cristina Seruca da consulta de revisão pré-cirúrgica do felídeo Branquinha	63
Figura 19 - Felídeo após tricotomia e desinfecção	64
Figura 20 - Exenteração propriamente dita, com remoção do olho e de todos os anexos oculares. Fotografias cedidas pela Dra. Cristina Seruca.	65
Figura 21 - Colocação do spongostan® e início da realização do retalho axial de pele. Fotografias cedidas pela Dra. Cristina Seruca.	66
Figura 22 - Colocação e sutura da rede de prolene e finalização do retalho axial de pele. Fotografias cedidas pela Dra. Cristina Seruca.	67
Figura 23 - Encerramento da ferida cirúrgica. Fotografia tirada ainda dentro do bloco operatório. Fotografia cedida pela Dra. Cristina Seruca.	67
Figura 24 - Fragmento enviado para histopatologia fotografados durante a cirurgia imediatamente antes da colocação num frasco com formol a 10 % (olho direito, tecidos orbitários e anexos resultantes da exenteração. Fotografia cedida pela Dra. Cristina Seruca.	68
Figura 25 - Imagem do corte histopatológico da massa retrobulbar após exenteração. Fotografia cedida pela Dra. Carolina Naranjo.	70
Figura 26 - Evolução da ferida cirúrgica após exenteração.	71

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Representação esquemática do metabolismo lipídico. Adaptado de Elliot & Schenk (2010).	8
---	---

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAPOX – *Adult onset asthma and periocular xanthogranuloma*

ACTH – Hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic Hormone*)

ALP – Fosfatase alcalina

ALT – Alanina aminotransferase

AOX – *Adult orbital xanthogranuloma* ou *Adult onset xanthogranuloma*

ASA - *American Society of Anaesthesiologists*

BID – *Bis in die* (duas vezes por dia)

Bpm – Batimentos por minuto

BUN – *Blood urea nitrogen*

cm – Cêntrimetro

CREA – Creatinina

Dip. ECVO – Diplomada pelo Colégio Europeu de Oftalmologia Veterinária

Dip. ECVO – Diplomada pelo European College of Veterinary Ophthalmologists

dl - Decilitro

DM - *Diabetes Melitus*

Dr. – Doutor

Dra. – Doutora

ECD - *Erdheim-Chester disease*

g – Grama

GLU – Glucose

h – Hora

HDLs – lipoproteínas de densidade elevada (*High Density Lipoproteins*)

Hg - Mercúrio

HMG-CoA - Hidroximetilglutaril coenzima A

HSL – Hormona sensitiva à lipase (*Hormone Sensitive Lipase*)

HVCLC – Hospital Veterinário Central da Linha de Cascais

IDLs – Lipoproteínas de densidade intermédia (*Intermedy Density Lipoproteins*)

Ifra – Instituto de fisioterapia e reabilitação animal

IM – intramuscular

IV – endovenoso

Kg – quilograma

L – litro

LDLR – Recetores das lipoproteínas de densidade baixa (*Low Density Lipoproteins Receptors*)

LDLs – Lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Lipoproteins*)

LPL – Lipoproteína Lipase

mg- miligrama

min – minuto
ml – mililitro
mm – milímetro
NBX – *Necrobiotic xanthogranuloma*
O2 – oxigênio
OD – Olho direito (*oculus dexter*)
OS – Olho esquerdo (*oculus sinister*)
OU – Dois olhos (*oculi uterque*)
PAAF – Punção aspirativa por agulha fina
PIO – Pressão intra ocular
PO – *per os* (via oral)
RM – Ressonância Magnética
Rpm – Respirações por minuto
SID – *semel in die* (uma vez ao dia)
STT – *schimer tear test*
TC – tomografia axial computadorizada
VLDLs – Lipoproteínas de densidade muito baixa (*Very Low Density Lipoproteins*)

INTRODUÇÃO

Os xantomas são lesões benignas granulomatosas, caracterizadas por conterem depósitos de derivados lipoproteicos. Localizam-se normalmente na derme (xantomas cutâneos), e apesar de raros, têm sido descritos casos em animais de companhia. Até a data não se conhecem casos de xantomas com localização retrobulbar. No entanto, durante o período de estágio curricular foi possível acompanhar um caso de um xantoma retrobulbar num gato Europeu Comum de 14 anos, despertando deste modo o interesse pelo tema.

Esta dissertação é composta por três capítulos, o “Capítulo I” que corresponde a um relatório sobre as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular, o “Capítulo II” que inclui a revisão bibliográfica e o “Capítulo III”, que descreve e discute o caso clínico sobre um xantoma retrobulbar num gato europeu comum e que inclui as perspectivas futuras.

A revisão bibliográfica incorpora a descrição de xantomas cutâneos e xantomas com localizações atípicas, bem como casos de xantomatose perioculares, descritos em Medicina Veterinária e em Medicina Humana. Além disso é feita também uma abordagem à anatomia da órbita.

O objetivo deste estudo é descrever pela primeira vez um caso clínico de xantoma retrobulbar num gato no qual se descrevem os sinais clínicos, exames complementares realizados para chegar a um diagnóstico definitivo e o método terapêutico selecionado.

CAPÍTULO I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO

Como parte do plano curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, foi realizado um estágio curricular de 7 meses, entre 28 de Setembro de 2015 e 28 de Abril de 2016, no qual foi feito um total de aproximadamente 1400 horas (média de 40 horas semanais), no Hospital Veterinário VetOeiras – Hospital Veterinário Central da Linha de Cascais (HVCLC), sob a orientação da Dra. Cristina Seruca e co-orientação da Professora Dra. Esmeralda Delgado. O estágio foi realizado num horário rotacional que variou em intervalos das 9:00 horas às 17:00 horas, ou das 17:00 horas às 24:00 horas. A participação nos fins-de-semana e feriados ocorria apenas mensalmente com um horário que correspondia das 9:00 horas às 24:00 horas.

A participação no estágio curricular incluiu a assistência nas diferentes áreas da Medicina Veterinária tais como oftalmologia, ortopedia, oncologia, dermatologia, cardiologia, imagiologia, comportamento, medicina interna, cirurgia, dentisteria, reprodução, internamento, medicina preventiva, medicina felina, medicina de animais exóticos, anestesiologia e fisioterapia (gráfico 1).

Cerca de 40% de um total de horas cumpridas, foram ocupadas no internamento do hospital, durante as quais se colaborou no tratamento, monitorização, alimentação e cuidados básicos de higiene dos pacientes, cateterização, recolha de amostras sanguíneas, bem como de outros meios de diagnóstico necessários. Além disso houve também a participação na discussão de casos clínicos. Também ocorreu a possibilidade de realização de planos de alta, monitorização de transfusões sanguíneas e procedimentos como algaliação, toracocentese, colocação de tubos naso-esofágicos e esofágicos, realização e tratamento de feridas e também punção medular.

O hospital veterinário VetOeiras dispõe de diferentes meios de diagnóstico, incluindo radiografia, ecografia, eletrocardiograma, análises laboratoriais (hemograma, análises bioquímicas, ionogramas, citologias, citologias de sedimento urinário, esfregaços, testes rápidos de imunodeficiência felina, leucose felina, parvovirose e coronavirose, tipificação de sangue, entre outras), que foram procedimentos realizados ao longo de todo o estágio com elevada regularidade. O diagnóstico de displasia da anca e displasia do cotovelo também foram procedimentos que envolveram a participação e colaboração.

Na área de cirurgia, que consistiu em 30% do tempo de estágio, foi possível colaborar na preparação pré-cirúrgica, na anestesia com a ajuda do Dr. José Diogo Santos, como assistente de cirurgião em cirurgias ortopédicas, artroscopia e endoscopia com o Dr. Luís Chambel, em cirurgias de tecidos moles com o Dr. Rui Almeida, em cirurgias oftálmológicas com a Dra. Cristina Seruca (Dip. ECVO) e, ainda, em procedimentos de dentisteria com a Dra. Carina Ferreira. Houve ainda a possibilidade de realizar castrações a felídeos,

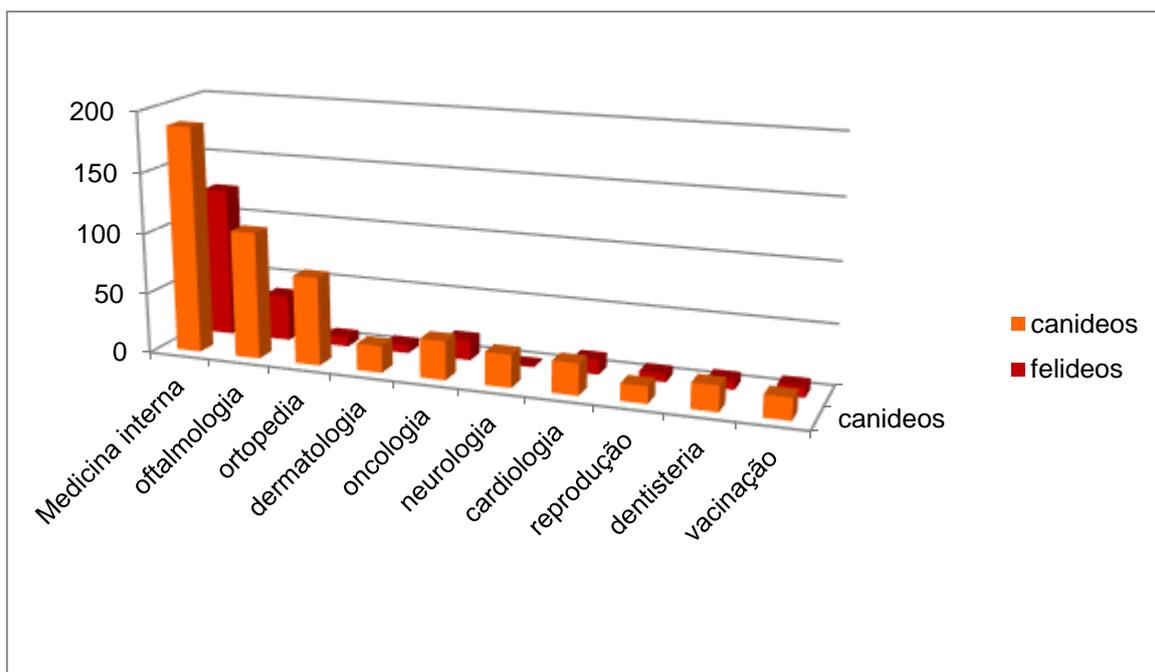
preparação do material cirúrgico e da sala cirúrgica, bem como acompanhamento dos pacientes no período pós-cirúrgico.

A colaboração em colheitas de sêmen e inseminações em canídeos bem como em consultas de nutrição em canídeos e felídeos também foram alguns dos procedimentos realizados durante o estágio curricular.

Os restantes 30% envolveram a participação em consultas médicas, nas quais houve a oportunidade de passar por diferentes áreas, como cardiologia, ortopedia, oncologia, dermatologia, vacinações e ainda oftalmologia, que incluiu cerca de 50% do período de estágio. Nas consultas foram discutidas e questionadas listas de diagnósticos diferenciais, qual abordagem ao problema e tratamentos possíveis.

Além disso, foi possível assistir a consultas e cirurgias de urgência, e por vezes colaborar nas mesmas, bem como a realização de noites no Hospital Veterinário por escolha pessoal.

Gráfico 1 - Número de casos registados durante o período de estágio.



A oportunidade de colaboração no instituto de fisioterapia e reabilitação animal (Ifra), dirigido pela Dra. Carina Ferreira, também contribuiu de uma forma benéfica para a formação como Médica Veterinária, na qual houve possibilidade de colaboração em hidroterapia, terapia por electroestimulação, laserterapia, tratamento por ultrassons, fototerapia, exercícios articulares passivos e ativos e ainda massagens terapêuticas.

Durante o período de estágio, a equipa concedeu a oportunidade de participar em reuniões para a formação e comunicação pessoal dentro da equipa, para os clientes e para evolução tanto a nível profissional como pessoal.

A maioria do estágio foi dedicado à especialidade de oftalmologia, sob a orientação da Dra. Cristina Seruca (Dip. ECVO), área que abrange o tema desta dissertação. Durante a rotação pelo Serviço de Oftalmologia foi possível participar nas consultas de especialidade, incluindo a realização do exame oftalmológico completo nomeadamente obtenção dos dados do animal e anamnese assim como realização de exames específicos de rotina como exame à distância, teste de *Schimer*, exame neuro-oftalmológico, exame com lâmpada de fenda, tonometria, fundoscopia, teste de fluoresceína, ecografia ocular, eletrorretinografia, citologias corneo-conjuntivais e interpretação de TC e ressonância magnética. No final de cada consulta foram discutidos os achados clínicos, diagnóstico diferencial, diagnóstico oftalmológico, diagnóstico etiológico, opções de tratamento e prognóstico. Foi também realizada revisão bibliográfica na discussão dos casos clínicos mais relevantes.

Durante as cirurgias oftálmológicas, colaborou-se na preparação da sala cirúrgica, do material cirúrgico, na preparação do paciente, bem como na execução cirúrgica propriamente dita, como ajudante de cirurgião. As cirurgias nas quais houve a oportunidade de participar incluíram cirurgias de órbita, nomeadamente enucleações e exenterações, cirurgias de pálpebras e anexos oculares, incluindo técnicas de correção de entropion simples e técnicas de correção de entropion combinadas, cantoplastias, blefaroplastias reconstrutivas, excisão de tumores palpebrais simples e complexos acompanhadas de blefaroplastia reconstrutiva, cirurgia corretiva de estrabismo divergente, transposição do ducto de *Stenon* para correção de queratoconjuntivite seca severa, recolocação da glândula da membrana nictitante, desbridamento de úlceras corneanas indolentes com dispositivo *Diamond burr* e ainda, microcirurgia avançada, incluindo cirurgias de cataratas por facoemulsificação e colocação de lente intra-ocular artificial, transposições córneo-conjuntivais, *flaps* conjuntivais monopediculados, queratectomias e queratoplastia lamelares ou penetrantes homólogas. Foi também possível colaborar na execução de enucleações assépticas para extração de globos oculares de dadores para o banco de córnea.

Em suma, durante 7 meses foi possível não só desenvolver capacidades teóricas e práticas relacionadas com as diversas áreas da clínica de animais de companhia, mas também participar, ajudar, respeitar e integrar a Missão do Hospital: “um Hospital, uma Equipa e uma Missão: o bem-estar do animal de estimação”, num serviço de qualidade, com valores e princípios elevados.

CAPÍTULO II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.Xantoma em animais domésticos

1.1. Apresentação clínica em Medicina Veterinária

Os Xantomas, ou Xantogranulomas, são lesões benignas granulomatosas, normalmente localizadas na derme, de origem reticuloendotelial (Jones *et al.*, 1997), que contêm depósitos de derivados lipoproteicos (Gross *et al.*, 2005). Não é uma verdadeira neoplasia, mas sim uma lesão reativa, devido a uma doença histiocítica (Jones *et al.*, 1997 e Gross *et al.*, 2005).

As lesões são geralmente multifocais e assintomáticas, mas podem eventualmente apresentar-se dolorosas ou pruriginosas (Jubb *et al.*, 2007; Miller *et al.*, 2013; Paterson, 2000). Consistem em pápulas, nódulos ou placas de cor branca ou amarelada, cujos bordos se podem encontrar eritematosos (figura 1) (Gross *et al.*, 2005 e Miller *et al.*, 2013). Mais raramente podem consistir em massas que podem ulcerar e libertar material insípido, amorfo e necrótico (Gross *et al.*, 2005).

As zonas mais afetadas são principalmente a cabeça, extremidades distais e zonas que correspondem a proeminências ósseas (Miller *et al.*, 2013). Na zona periocular é mais frequente encontrar-se placas eritematosas, amareladas ou vermelha-acastanhadas, que podem estender-se para a zona periobitária (Gross *et al.*, 2005). Segundo Vitale *et al.*, os xantomas cutâneos felinos ocorrem principalmente na região pré-auricular e periorbital, e em menor extensão, na cabeça e pescoço. Algumas lesões similares perto das pálpebras são normalmente calázios, que podem ser confundidos macroscopicamente com xantomas (Gross *et al.*, 2005).

Têm sido reportados casos de xantoma em Humanos, aves, répteis, cavalos, cães e gatos (Balme *et al.*, 2009). No entanto, as lesões xantomatosas são raras em felídeos, e muito raras em canídeos (Gross *et al.*, 2005).

Em todas as espécies, a formação de xantomas reflete uma concentração plasmática anormal de colesterol, triglicéridos ou lipoproteínas, nomeadamente o aumento da sua concentração plasmática (hiperlipémia ou hiperlipoproteínemia) (Gross *et al.*, 2005). No entanto a patofisiologia e etiologia não se encontra totalmente esclarecida.

Figura 1 - Xantoma Cutâneo num felídeo. Adaptado de Ginzinger et al. (2016).



1.2. Generalidades sobre o metabolismo lipídico

Os xantomas podem então estar associados a alterações no metabolismo lipídico, incluindo hiperlipoproteinémia hereditária, diabetes *melitus*, diabetes *melitus* induzida por fármacos, hipotireoidismo, hiperadrenocorticismo ou obesidade, devido a dietas altamente calóricas e também ao excesso de glicoseimas (Paterson, 2000; Hargis & Ginn, 2012; Miller *et al.*, 2013). Também está descrito, tanto em gatos como em cães, casos de xantomas cutâneos idiopáticos, nos quais a causa da hiperlipidémia é desconhecida, embora seja muito raro, e ainda casos de xantomas associados a normolipidémia (Miller *et al.*, 2013, Hargis & Ginn, 2012 e Banajee *et al.*, 2011).

Para melhor compreensão, as lipoproteínas são, tal como o nome indica, conjugados lipoproteicos que transportam lípidos, incluindo o colesterol e os triglicéridos, na corrente sanguínea (Beaumont *et al.*, 1970, Duncan, 2004 e Gross *et al.*, 2005). Consistem em ésteres de colesterol e triglicéridos, circundados por uma camada superficial de colesterol, fosfolípidos e apolipoproteínas (ou apoproteínas) (Apo). Estas Apo (A, B, C, D ou E) são responsáveis pela estrutura da lipoproteína e liga-se aos recetores na superfície celular para ativação enzimática (Duncan, 2004 e Nelson & Delaney, 2013).

As lipoproteínas são classificadas pelo tamanho e densidade e definidas pelo rácio entre lípidos e proteínas. Assim, podem-se dividir em cinco classes: os quilomicrons (compostos constituídos maioritariamente por triglicéridos), que são considerados as maiores lipoproteínas mas com menor densidade, as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs), as lipoproteínas de densidade intermédia (IDLs), as lipoproteínas de densidade baixa (LDLs) e ainda lipoproteínas de densidade elevada (HDLs), que são as menores mas mais densas (Beaumont *et al.*, 1970, Elliot & Schenck, 2010, Gross *et al.*, 2005 e Chanut *et al.*, 2005).

Pode-se referir que os quilomicrons e as VLDLs estão particularmente envolvidas no metabolismo dos triglicéridos, enquanto que HDLs e LDLs participam no metabolismo do colesterol.

Após a digestão, o colesterol e os triglicéridos provenientes da dieta são armazenados nos enterócitos em quilomicrons, sendo estes importantes no transporte dos triglicéridos exógenos. Os quilomicrons chegam à circulação sanguínea pela circulação linfática através do ducto torácico. Para o armazenamento no tecido adiposo e muscular, sofrem ação da lipoproteína lipase (LPL), hidrolisando os triglicéridos em ácidos gordos livres e glicerol (Esquema 1). Os ácidos gordos livres difundem-se no tecido subjacente e podem reorganizar-se novamente em triglicéridos e serem armazenados novamente ou serem utilizados na produção de energia pelos miócitos (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013). Assim, a LPL participa na hidrólise dos triglicéridos a partir dos quilomicrons circulantes. A LPL é produzida principalmente por células parenquimatosas, tais como adipócitos, miócitos e macrófagos, e a sua função primária ocorre na superfície luminal do endotélio vascular (Ginzinger *et al.*, 1996). A atividade da LPL é influenciada pela heparina, insulina, glucagon e hormona tiroidea (Nelson & Delaney, 2013). Os quilomicrons estão presentes no plasma cerca de 30 minutos a 2 horas após uma refeição, sendo que a sua hidrólise está completa entre 6 a 10 horas pós-prandiais.

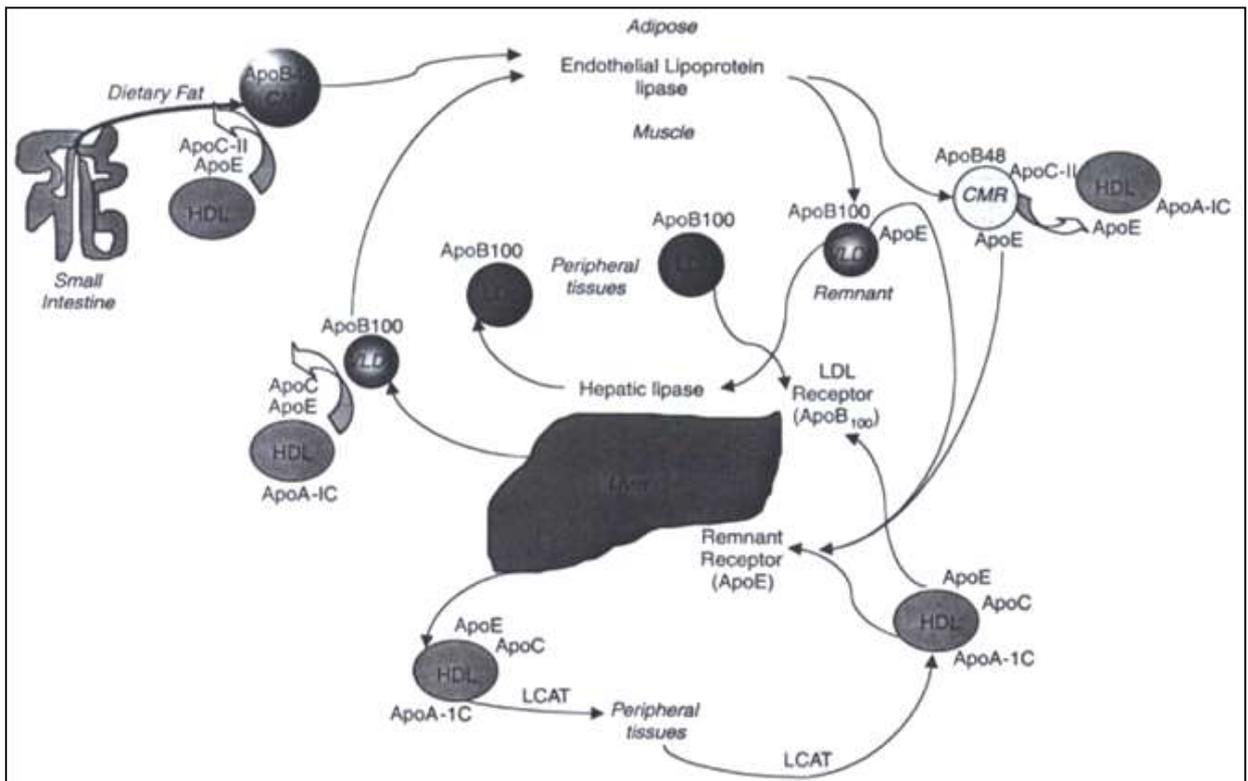
O excesso de ácidos gordos livres (partículas residuais de quilomicrons, produção endógena e excessiva mobilização endógena) são transformados em triglicéridos pelo fígado. A mobilização endógena (do tecido adiposo) de ácidos gordos livres pode ser realizada pela ativação da hormona sensível lipase (HSL), que hidrolisa os triglicéridos armazenados. A HSL pode ser estimulada pela epinefrina, norepinefrina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), corticoesteróides, hormona de crescimento e ainda hormona tiroidea. Assim, a ativação da HSL é uma resposta fisiológica que ocorre durante períodos de jejum, por uma deficiência de insulina, e pode ser ativada em condições patológicas que alterem o metabolismo (Nelson & Delaney, 2013, Wisselink *et al.*, 1994 e Ginzinger *et al.*, 1996).

As VLDLs são sintetizadas no fígado e transportam os triglicéridos endógenos produzidos nos hepatócitos para a corrente sanguínea. As VLDLs também contêm uma porção significativa de colesterol, uma vez que são usadas para exportar o colesterol do fígado. Similarmente ao que acontece com os quilomicrons, a LPL também hidrolisa a proporção de triglicéridos presentes nas VLDLs, facilitando a produção e captação celular dos ácidos gordos para o metabolismo energético. As VLDLs residuais são catabolizadas pelo fígado ou, alternativamente, a lipase hepática pode remover os triglicéridos residuais, convertendo-as em LDLs (Esquema 1) (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013).

A LDL é então um produto de degradação da VLDL e é constituída maioritariamente por colesterol e fosfolípidos, transportando o colesterol para os tecidos, para a formação de hormonas esteróides e também para a síntese de membranas.

Por fim, a HDL é formada no fígado e libertada em circulação, mas ao contrário das outras lipoproteínas, a HDL capta os resíduos de colesterol não esterificado presentes nos tecidos periféricos ou noutras lipoproteínas e volta ao fígado, no qual o colesterol é metabolizado e excretado na bÍlis (transporte de colesterol reverso) (Esquema 1) (Wisselink *et al.*, 1994, Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013).

Esquema 1 - Representação esquemática do metabolismo lipidico. Adaptado de Elliot & Schenk (2010).



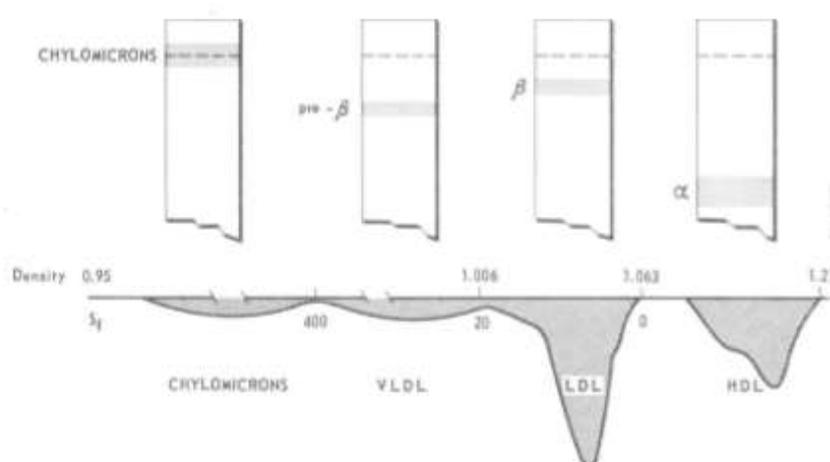
Legenda: CM – quilomícrons; CMR – quilomicron remanescente/resÍduo; LCAT – lectina:colesterol acil-transferase.

As Apo, além de serem componentes estruturais das lipoproteínas, ajudam no catabolismo dessas. A ApoA-I é o componente estrutural da HDL e ativa a lectina colesterol acil transferase (LCAT), a ApoB₄₈ está presente nos quilomícrons e na VLDL, em cães, enquanto que a ApoB₁₀₀ está presente na VLDL e LDL. Já a ApoC-II ativa a lipoproteína lipase (LPL) e a ApoE liga-se aos recetores hepáticos, cuja função é remover os quilomícrons e as VLDL da circulação (Duncan, 2004).

As lipoproteínas também podem ser classificadas de acordo com a mobilidade na eletroforese em lipoproteínas alfa, beta, pré-beta e quilomícrons (figura 2) (Beaumont *et al.*, 1970, Levy, Less & Fredrickson, 1966, e Figueredo *et al.*, 2011). As duas últimas (pré-beta e quilomícrons) apresentam uma densidade muito baixa. Considera-se que as VLDL, LDL e as HDL representam respetivamente as pré-beta, beta e alfa-lipoproteínas (Levy, Less &

Fredrickson, 1966, e Beaumont *et al.*, 1970). Podemos ainda considerar a existência de uma lipoproteína classificada como “floating” beta-lipoproteína, cuja migração na eletroforese é bimodal, tendo picos de mobilidade na banda β e na banda α e tem sido observada em pacientes com deficiência familiar homozigótica na HDL (Beaumont *et al.*, 1970).

Figura 2 - Mobilidade das lipoproteínas na electroforese. Adaptado de Beaumont *et al.* (1970).



1.3. Etiologia e Patogenia

A formação de xantomas é normalmente secundária à infiltração ou deposição das lipoproteínas em tecidos. Segundo Jones *et al.* (1985) e Vitale *et al.* (1998), os mecanismos exatos na formação de xantomas não são ainda totalmente conhecidos. Wang *et al.* (2016) ainda concorda com essa afirmação, no entanto, acredita que a formação de xantomas é resultado da infiltração e posterior fagocitose de LDL por macrófagos residentes.

Em Medicina Veterinária, devido à raridade desta patologia, sabe-se apenas que os xantomas podem estar associados a hiperlipoproteinemia primária ou secundária, principalmente *diabetes melitus*, e dietas altamente calóricas, ou associados a normolipidémias (tabela 1) (Miller *et al.*, 2013; Paterson, 2000). Como tal, é necessário a compreensão da etiologia das dislipidémias para uma melhor compreensão da patofisiologia da doença.

Tabela 1- Causas de hiperlipidémia em canídeos e felídeos. Adaptado de Nelson & Delaney (2013).

<p>Hiperlipidémia pós-prandial</p> <p>Hiperlipidémia primária</p> <ul style="list-style-type: none">Hiperlipoproteinémia idiopática (Schnauzers miniatura)Hiperquilomicronémia (felídeos)Deficiência na LPL (felídeos)Hipercolesterolémia idiopática <p>Hiperlipidémia secundária</p> <ul style="list-style-type: none">HipotiroidismoDiabetes <i>mellitus</i>HiperadrenocorticismoPancreatiteColestaseInsuficiência hepáticaSíndrome nefróticoHiperlipidémia induzida por fármacos<ul style="list-style-type: none">GlucocorticoidesAcetato de Megrestrol (felídeos)

1.3.1. Resultado de hiperlipidémias ou hiperlipoproteinémias

Os xantomas estão principalmente associados a hiperlipidémia ou hiperlipoproteinémia. Como discutido anteriormente, os lípidos circulam no plasma em lipoproteínas e cada um dos grupos de lipoproteínas referidos contém colesterol, triglicéridos e fosfolípidos. A hiperlipidémia indica então que pode haver uma hiperlipoproteinémia (Beaumont *et al.*, 1970).

As hiperlipoproteinémias podem ser definidas pelo tipo I, II, IIa, IIb, III, IV e V. O tipo I é definido como hiperquilomicronémia e o tipo II é classificado por hiperbetalipoproteinémia ou hiperprebetalipoproteinémia. O tipo II pode ainda ser dividido em IIa e IIb, isto é, no tipo IIa há um aumento dos níveis de LDL com concentrações normais de VLDL, enquanto que no tipo IIb ambos têm um aumento dos níveis séricos. O tipo III caracteriza-se por haver disbetalipoproteinémia, ou “floating” beta-lipoproteinémia, o tipo IV é caracterizado por hiperprebetalipoproteinémia e, por último, o tipo V, que além de estar presente uma hiperbetalipoproteinémia está também uma quilomicronémia (Beaumont *et al.*, 1970).

Quando estamos perante uma hiperlipidémia, esta pode caracterizar-se por níveis elevados de colesterol, de triglicéridos ou de ambos. A hipercolesterolemia pode desenvolver-se a partir do aumento da produção de LDL (percursor de VLDL) ou devido a uma diminuição do catabolismo de LDL e/ou de HDL (Nelson & Delaney, 2013). Assim, quando está presente uma hipercolesterolemia, esta pode ser verdadeira, mas normalmente corresponde a uma hiperbetalipoproteinémia.

O mesmo acontece quando temos uma hipertrigliceridémia, esta pode ser isolada ou estar associada a um aumento das pré-beta-lipoproteínas (Beaumont *et al.*, 1970). A hipertrigliceridémia pode desenvolver-se secundariamente ao aumento da produção de quilomicrons (excessivo consumo diário de lípidos), defeito na produção das partículas de quilomicrons, aumento da produção de VLDL (excessivo consumo de lípidos e carboidratos, produção endógena excessiva ou excessiva mobilização de ácidos gordos livres), ou ainda ineficiência do metabolismo da VLDL (Nelson & Delaney, 2013).

Todos tipos de hiperlipoproteinémias (I a V) podem estar associados a doenças primárias ou secundárias. Quando se está na presença de uma hiperlipoproteinémia primária, esta pode ser devido a defeitos genéticos, tanto a nível do metabolismo lipídico, como das lipoproteínas, ou mesmo defeitos genéticos adquiridos por fatores ambientais, os quais não se conhece o mecanismo, tais como dietas, fármacos (estrogénios exógenos), hormonas esteróides, entre outros. No entanto, os 5 tipos de hiperlipoproteinémias podem ser familiares e podem representar diferentes mutações genéticas (Beaumont *et al.*, 1970).

Elliot & Schenck (2010) e Nelson & Delaney (2013) referem três tipos de hiperlipidémias. A primeira é definida como hiperlipidémia pós-prandial, sendo esta um mecanismo fisiológico, que normalmente se resolve em 2 a 10 horas após a refeição. Nelson & Delaney (2013), também referem a hiperlipidémia pós-prandial como a causa mais comum de hiperlipidémia em cães e gatos.

Quando se trata de uma hiperlipidémia não fisiológica, esta pode ser primária ou secundária. As hipertrigliceridémias primárias incluem a hiperlipidémia idiopática dos Schnauzers miniatura, que é caracterizada por uma hipertrigliceridémia grave, devido a um excesso de VLDL, com ou sem aumento dos quilomicrons. No entanto, o mecanismo genético ainda não foi definido.

Outra hipertrigliceridémia em animais de companhia é a hiperquilomicronémia em gatos, ou hiperlipidémia familiar felina. Esta, como o nome indica, é caracterizada por uma quilomicronémia em jejum, com um ligeiro aumento da VLDL. Esta hiperlipidémia ocorre devido a uma aletração na LPL. Também se encontra descrito uma quilomicronémia idiopática em cães. Nesta, além da hiperquilomicronémia e hipertrigliceridémia, observa-se concentrações normais de colesterol sérico. Em Dobermann Pinchers e Rottweilers foi descrito ainda uma hipercolesterolemia idiopática, devido ao aumento da LPL, cuja causa também é desconhecida.

Em relação às hiperlipidémias secundárias, em animais companhia, estas podem ocorrer devido a hipotireoidismo, diabetes mellitus, hiperadrenocorticismo, pancreatite, colestase, insuficiência hepática, síndrome nefrótico e hiperlipidémia induzida por fármacos (glucocorticóides e acetato de megestrol).

O hipotireoidismo é a causa mais comum no cão, sendo que a hiperlipidémia pode ser atribuída tanto à diminuição da síntese como da degradação de lípidos, sendo esta última a mais gravemente afetada. Além disso, há diminuição da atividade da LPL e da excreção biliar de colesterol. Deste modo, há um aumento da LDL e da HLD, tal como do colesterol sérico.

Os xantomas também podem ser secundários a diabetes *mellitus* e ainda diabetes *mellitus* induzida por acetato de megestrol, possivelmente devido à resistência à insulina, que leva a uma redução da LPL e a um aumento da ativação de HSL, causando um aumento dos quilomicrons e dos ácidos gordos livres, respetivamente. Além disso, a HSL contribui indiretamente para a formação de VLDL no fígado. A insuficiência de insulina leva também ao aumento da síntese de colesterol pelo fígado, bem como uma diminuição na excreção de LDL e HDL, causando hipercolesterolemia (Miller *et al.*, 2013 e Gross *et al.*, 2005). Este mecanismo foi documentado num gato segundo Jones *et al.*, 1978 (referência cruzada em Gross *et al.*, 2005).

Caso se esteja perante um hiperadrenocorticismo, ocorre estimulação de HSL, aumentando assim a mobilização de ácidos gordos livres. Os glucocorticóides também diminuem a atividade da LPL (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013).

Duncan (2004) refere ainda que neoplasias, como o linfoma, podem estar associadas a alterações lipídicas, especialmente quando associada a casos de caquexia, aumentando as concentrações de triglicéridos secundariamente ao aumento de VLDL, HDL e LDL (Duncan, 2004).

Foi criado um modelo em porcos, os quais tinham presentes uma mutação homozigótica não funcional no recetor de LDL (LDLR), confirmado por PCR, que foram alimentados à base de uma dieta com elevada percentagem em gordura (40%) e colesterol (1%), de modo a compreender a patofisiologia dos xantomas e poder adaptá-lo para a hiperlipidémia familiar em Humanos. Foram feitos painéis lipídicos, 6 meses após o início da alimentação rica em lípidos, o que confirmou que para além do aumento de peso vivo tinham também um aumento na concentração plasmática de colesterol e LDL, comparando com porcos cujo LDLR não se encontrava geneticamente modificado e que dispunham de uma dieta controlo. Nos primeiros, foram detetadas lesões cutâneas, histologicamente consistentes com xantoma, um ano após o início da alimentação altamente calórica, mostrando a influência não só da alimentação, mas também da mutação genética do recetor de LDL, no aumento da hiperlipidémia e conseqüentemente na formação de xantomas (Wang *et al.*, 2016). A mesma conclusão é referida por Vitale *et al.*(1998) e Vogelnet (2001), que apontam para o

facto de a maioria dos xantomas cutâneos ser consequência da alimentação, como dietas ricas em gorduras, sendo que gatos afetados com xantomas têm normalmente concentrações plasmáticas de triglicéridos, colesterol ou LDLs em jejum elevadas. Presumivelmente, têm uma alteração no metabolismo lipídico, podendo posteriormente não tolerar altos teores em gordura, contudo este defeito metabólico ainda não foi explicado (Vitale *et al.*, 1998 e Vogelnet, 2001).

Segundo Reedy (1986), xantomas cutâneos relacionados diretamente com a alimentação também foram descritos em cães, secundários a uma dieta experimental com elevados níveis de colesterol (Reedy, 1986).

Também estão associados ao metabolismo lipídico uma deficiência na lipoproteína lipase (LPL) ou uma redução da atividade da mesma, como pode ocorrer na diabetes *melitus*. No entanto, podem não estar presentes elevados níveis de hiperlipidémia ou hiperlipoproteinémia (Gross *et al.*, 2005).

Por outro lado, em gatos com hiperlipoproteinémia devido a uma deficiência na LPL, pode não ocorrer a formação de xantomas. Ginzinger *et al.* (1996) descreveu a existência de uma colónia de gatos com quilomicronémia, cujas análises bioquímicas revelaram semelhança com o fenótipo humano quando na presença de uma deficiência da LPL. Concluíram então, através da comparação do cDNA da LPL de um gato normal e de um afetado, que gatos afetados apresentavam uma alteração no nucleótido devido a uma mutação genética, que resultava numa substituição de arginina para glicina no resíduo 412 no exão 8. Os gatos homozigóticos apresentavam uma massa corporal reduzida, diminuição dos níveis de crescimento e aumento de nados mortos. A análise de lipoproteína sérica em gatos afetados revelou-se elevada, especialmente os triglicéridos séricos, mesmo com uma dieta baixa em gordura (12% de gordura) ($p < 0,05$). Além disso, verificou-se um aumento das VLDL associadas aos triglicéridos e uma diminuição das HDL associadas ao colesterol, o que é consistente com um defeito na atividade catalítica da LPL (Ginzinger *et al.*, 1996).

Outros fatores metabólicos também podem estar relacionados com a formação de xantomas em gatos, tais como o uso prolongado de corticosteróides, que podem complicar uma hiperlipoproteinémia primária (Gross *et al.*, 2005).

As consequências da hiperlipidémia e hiperlipoproteinémia são variadas, como por exemplo, convulsões, pancreatite, uveíte e cegueira (devido à existência de partículas lipídicas no humor aquoso), lipemia retinalis e xantomas, no caso de haver hipertrigliceridémia, e ainda arcus lipoides corneal, lipemia retinalis e arteriosclerose quando está presente hipercolesterolémia. Os xantomas podem ser assim não só consequência, mas também, um sinal clínico da hiperlipémia (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013).

Verifica-se também que a fisiopatologia do xantoma, apesar de ainda não estar completamente definida, está intimamente ligada à fisiopatologia da hiperlipidémia, ou à alteração do metabolismo lipídico.

1.3.1. Resultado de normolipidémias

Em 2013, Ravens *et al.* descreveram um caso clínico de um felídeo, da raça British Short Hair, com presença de lesões xantomatosas, não associadas a hiperlipidémia, e foi então considerado, também em Medicina Veterinária, a existência de xantomas associados a normolipidémia (Ravens *et al.*, 2013).

1.4. Sinais Clínicos

Os xantomas são normalmente assintomáticos, mas eventualmente podem apresentar-se, como foi referido, dolorosos e associados a prurido. A principal queixa em animais de companhia é relativa à aparência macroscópica da lesão e preocupação por parte dos tutores, visto que as massas podem-se assemelhar a lesões neoplásicas cutâneas, isto caso o xantoma seja cutâneo e não afete funções orgânicas. Visualmente, as lesões são geralmente multifocais e consistem em pápulas, nódulos ou placas brancas/amareladas, cujos bordos se podem encontrar eritematosos (Wisselink *et al.*, 1994, Paterson, 2000, Gross *et al.*, 2005, Jubb *et al.*, 2007, Banajee *et al.*, 2011, Cramer *et al.*, 2011, Ravens, Vogelneest & Piripi, 2013 e Miller *et al.*, 2013).

Como as lesões xantomatosas estão intimamente ligadas à hiperlipidémia, devemos ter em consideração também os sinais clínicos que lhe estão associados.

Deste modo, as apresentações mais comuns relacionadas com hipertrigliceridémia podem ser vômito, diarreia e desconforto abdominal. No entanto, em casos graves, quando a concentração sérica de triglicéridos é superior a 1000 mg/dl, podem estar associados pancreatite, lipemia *retinalis*, convulsões, xantomas cutâneos, paralisia dos nervos periféricos e alterações de comportamento. Quando existe hipercolesterolemia, esta pode manifestar-se através de xantomas (principalmente em gato) ou neuropatias periféricas como o síndrome de Horner, paralisia do nervo tibial e radial. Tal como acontece na hipertrigliceridémia, também pode ocorrer a formação de lipemia *retinalis* e ainda arteriosclerose (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013).

1.5. Técnicas de Diagnóstico

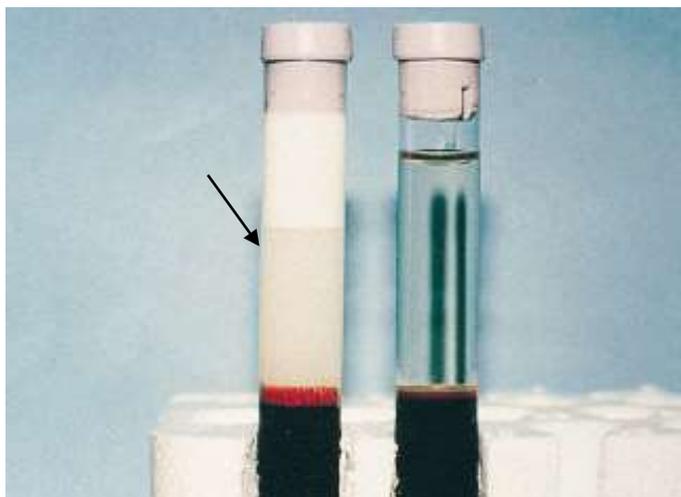
Um dos exames complementares de diagnóstico mais importantes é a realização de biópsia da área lesional e posterior análise histopatológica, uma vez que só a histopatologia oferece um diagnóstico definitivo. A citologia dos granulomas também podem ser consideradas como exame complementar, apesar de não oferecer um diagnóstico definitivo (Paterson, 2000).

Como os xantomas estão associadas a dislipidémias e doenças secundárias, deve ser feito um painel bioquímico, que inclua também colesterol e triglicéridos, para verificar a existência ou não de hiperlipidémia e diagnosticar também diabetes *melitus*, por exemplo. Também

deve ser feita uma medição da glicémia (Paterson, 2000 e Gross *et al.*, 2005). Quaisquer outras análises devem ser realizadas caso se suspeite de outra patologia associada. A amostra colhida para análise de colesterol ou triglicéridos deve ser o soro, mantido sob condições estéreis. Segundo Beaumont *et al.* (1970), o processo de congelação da amostra não afeta a análise de ambos. No entanto, caso haja hemólise e elevada concentração de bilirrubina, estas alterações devem ser levadas em consideração e a amostra necessita de ser interpretada corretamente (Beaumont *et al.*, 1970). Isto porque a hiperlipidémia pode causar hemólise, que em alguns casos pode interferir com as análises bioquímicas, enquanto a hiperbilirrubinémia, pelo contrário, pode causar uma diminuição do colesterol sérico (Nelson & Delaney, 2013). São necessárias amostras recolhidas às 10 a 14 horas pós-prandiais para a análise dos triglicéridos, ao contrário do colesterol, visto que as variações diurnas deste são ignoradas. A razão para os triglicéridos serem avaliados em jejum consiste no facto de ocorrer alterações pós prandiais de quilomicrons, que é concomitante com uma hipertrigliceridémia alimentar, apesar desta ser muito variável e influenciável pela composição da dieta, processos de absorção e metabólicos. Beaumont *et al.* (1970) defendem que o pico de lipémia ocorre 2 a 4 horas após a refeição e a hipertrigliceridémia persiste por 6 a 8 horas (Beaumont *et al.*, 1970). Gross *et al.* também considera importante o perfil lipídico ser realizado após colheita de soro em jejum (Gross *et al.*, 2005).

A coloração do soro também permite fazer uma ideia da estimativa da concentração de triglicéridos. Por exemplo, caso a concentração de triglicéridos seja inferior a 200 mg /dl, o soro encontra-se límpido e claro. Se a concentração for cerca de 300 mg/dl, o soro tem uma aparência nublada (figura 3) (Elliot & Schenck, 2010). Após colheita de soro, quando este apresenta uma aparência leitosa, isto é, opaca e esbranquiçada, significa que existe uma concentração elevada de triglicéridos, normalmente com concentrações superiores a 1000 mg/dl. No entanto, quando há hipercolesterolémia, o soro não tem um aspeto leitoso, visto que a presença de LDL e HLD ricas em colesterol não refratem a luz, uma vez que são partículas mais pequenas (Nelson & Delaney, 2013).

Figura 3 - Coloração do soro de um felídeo com hipertrigliceridemia (esquerda) após centrifugação, em comparação com um soro normolipidêmico (direita). Adaptado de Ginzinger et al. (2016).



Os intervalos de referência para a concentração sérica de triglicéridos são normalmente entre 50 a 150 mg/dl para cães adultos e 20 a 110 mg/dl para gatos adultos (Nelson & Delaney, 2013). Em relação ao colesterol, os intervalos de referência encontram-se entre os 125 a 300 mg/dl ou 95 a 130 mg/dl para cães e gatos, respectivamente (Nelson & Delaney, 2013). Segundo Wisselink et al., a hiperlipemia em gatos pode ser considerada se, em jejum, a concentrações plasmática de triglicéridos e colesterol for superior a 0,6 e 5 mmol/l, respectivamente (Wisselink *et al.*, 1994).

Além dos triglicéridos e colesterol, as lipoproteínas, bem como a atividade da LPL, também devem ser calculadas (Beaumont *et al.*, 1970 e Gross *et al.*, 2005). As lipoproteínas podem ser separadas por ultracentrifugação ou eletroforese, baseando-se nas diferenças de densidade. Assim, os quilomicrons não têm mobilidade na eletroforese, ao contrário das HDLs, visto que, ao terem maior densidade, a sua migração é maior. A LDL migra na banda β , a VLDL migra até à banda pré- β e a HDL migra na banda α (Beaumont *et al.*, 1970 e Wisselink *et al.*, 1994).

A amostra pode ser soro ou plasma, no entanto deve ser processada no espaço de 7 dias, no máximo. Se bem refrigerado (0 a 4°C) e em condições estéreis, a amostra pode ser processada 30 dias após a colheita, mas as amostras que contenham elevadas concentrações de VLDL e quilomicrons apenas são estáveis por poucos dias. As amostras congeladas não devem ser usadas, uma vez que as VLDL e os quilomicrons sofrem deterioração e formam agregados quando congelados.

Se estiverem presentes quilomicrons ou VLDL em concentrações suficientes (concentrações de triglicéridos superiores a 300 mg/100 ml), pode verificar-se turgidez e uma camada no topo com aspeto leitoso, e se mantido por 18 a 24 horas refrigerado, os quilomicrons sobem até ao topo da amostra e podem ser visíveis como uma camada leitosa (Beaumont *et al.*,

1970). Nelson & Delaney também referem este teste para a verificação qualitativa de quilomicronémia, no entanto defendem que deve ser realizado até 12 horas após a colheita (Nelson & Delaney, 2013). Elliot & Schenck referem a possibilidade de o soro ser refrigerado por um período compreendido entre 12 a 18 horas, chamando a este teste o teste de refrigeração (Elliot & Schenck, 2010).

As lipoproteínas também podem ser calculadas através de fórmulas matemáticas:

(1) A concentração de LDL pode ser calculada através da seguinte fórmula (Beaumont *et al.*, (1970):

$$\text{LDL} = \text{P} - (\text{TG}/5 + \text{A})$$

Sendo que P representa o colesterol plasmático, TG a concentrações de triglicéridos e A a concentração de colesterol HDL (obtido através de uma precipitação rápida de todas as lipoproteínas com heparina, exceto HDL)

(2) Ou segundo Ginzinger *et al.*, (1996):

$$\text{LDL} = \text{total colesterol} - (\text{HDL} + \text{triglicéridos} / 2.2).$$

A atividade da lipoproteína lipase também pode ser testada de acordo com o teste de indução com heparina (heparin release test) (Nelson & Delaney, 2013). Este teste é utilizado para identificar alterações na LPL ou na lipase hepática, tanto a nível da sua expressão génica como da sua função (Hoek *et al.*, 2009). Segundo Nelson & Delaney, deve ser feita a administração endovenosa de heparina (100 UI/kg peso vivo em cães e gatos), e a recolha de amostra de soro deve ser feita antes e após 15 minutos da administração de heparina. Caso haja um defeito na LPL, não existe uma diferença significativa entre as concentrações de triglicéridos antes e depois da administração de heparina (Nelson & Delaney, 2013).

Deve ter-se em atenção, aquando da realização de análises bioquímicas, que na presença de lipémia pode ocorrer falsos aumento e/ou diminuição de certos valores. Em cães, pode ocorrer aumento da bilirrubina total, bilirrubina conjugada, fósforo, fosfatase alcalina (ALP), glucose, proteínas totais, lipase e ainda da alanina aminotransferase (ALT), e diminuição dos valores séricos de creatinina, CO₂ total, colesterol e ureia (BUN). Em gatos, a bilirrubina total, conjugada, fósforo, ALP, glucose e as proteínas totais também podem encontrar-se aumentadas, e ao invés, a creatinina, o CO₂ total e a ALT podem estar falsamente diminuídas (Nelson & Delaney, 2013).

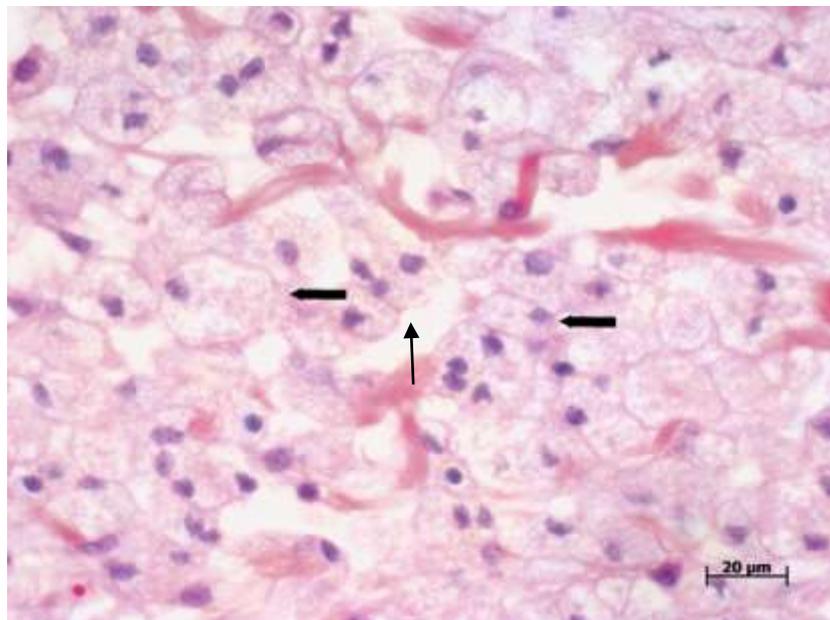
1.5.1. Histopatologia

Histopatologicamente, os xantomas cutâneos em Medicina Veterinária são similares aos descritos em Medicina Humana.

Caracterizam-se por uma infiltração nodular difusa por macrófagos no tecido conjuntivo, cujo citoplasma é abundantemente espumoso, e um número variável de células gigantes

histiocíticas multinucleadas (figura 4) (Gross *et al.*, 2005 e Miller *et al.*, 2013). Os macrófagos podem passar através das fibras de colagénio ou encontrarem-se em camadas difusas, que alteram a arquitetura normal. Em alguns casos os macrófagos e as células gigantes também podem estar individualizados no tecido e separados por espaços e, ainda, podem estar organizados e encostados a fibras de colagénio, formando um arranjo paliçado. Podem também ser observados eosinófilos em número significativo e, esporadicamente, neutrófilos em pequeno número bem como numerosos linfócitos mas em áreas localizadas (Gross *et al.*, 2005).

Figura 4 - Corte histopatológica de um xantoma cutâneo presente num gato. Adaptado de Ravens (2013).



Legenda: Distribuição difusa de macrófagos espumosos (setas grossas) e espaços intercelulares opticamente vazios preenchidos por lípidos (seta fina).

As células gigantes histiocíticas multinucleadas podem assumir três formas morfológicas: as células de Langhan's (os núcleos formam um semicírculo em forma de ferradura, na periferia da célula), as células de corpo estranho (os núcleos encontram-se dispersos no citoplasma) e as células de Touton (os núcleos formam uma círculo que rodeiam um centro caracterizado por citoplasma homogéneo e anfófilico, mas à volta dos núcleos pode verificar-se a presença de citoplasma espumoso) (Scott & Miller, 2003). Estas células gigantes de Touton normalmente podem ser encontradas em xantomas (Scott & Miller, 2003 e McGee *et al.*, 1992).

Ocasionalmente existem depósitos lipídicos extracelulares.

A coloração com óleo vermelho O confirma a presença de lípidos dentro dos macrófagos e das células gigantes, bem como no espaço extracelular, em cortes de congelação (Gross *et al.*, 2005 e Romanucci *et al.*, 2008).

Também pode ocorrer infiltração granulomatosa e fibroplástica (Miller *et al.*, 2013).

A epiderme pode estar normal ou moderadamente acantótica, sendo a ulceração rara (Gross *et al.*, 2005).

1.6. Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais clínicos para lesões xantomatosas devem incluir outros granulomas não infecciosos e também piogranulomas. Em gatos, os principais diagnósticos diferenciais devem incluir infecções oportunistas por fungos ou lepra felina (Gross *et al.*, 2005).

Em lesões nas margens palpebrais, devem-se considerar calázios das glândulas de Meibomian (Gross *et al.*, 2005).

1.7. Tratamento

Antes de se optar por uma terapêutica deve-se tentar perceber qual a etiologia do xantoma, e caso haja dislipidémia associada, principalmente hiperlipidémia, perceber se esta é primária ou secundária.

Os xantomas associados a hiperlipoproteinémia secundária, principalmente secundária a diabetes *mellitus*, normalmente desaparecem após resolução da causa, logo a remoção cirúrgica sem correção da causa leva a recidivas (Miller *et al.*, 2013).

Nos casos de hiperlipidémia, em especial hipertrigliceridémia relacionada com a alimentação e em casos de xantomatose idiopática, deve ser feita uma mudança nutricional, incluindo uma dieta com baixo teor em gordura, que pode resultar numa resolução do xantoma em cerca de 30 dias (Miller *et al.*, 2013).

Quando estão presentes hipertrigliceridémias acima de 500 mg/dl e concentrações de colesterol acima de 750 mg/dl, está indicado o tratamento médico, especialmente para prevenir complicações, nomeadamente pancreatite (Elliot & Schenck, 2010). O objetivo do tratamento é diminuir a concentração sérica de triglicéridos para valores inferiores a 400 mg/dl, apesar de ainda ser acima do intervalo de referência (Nelson & Delaney, 2013). Se associado com quilomicronémia, visto que os quilomicrons advêm principalmente da dieta, esta deve ser alterada para dietas com valores inferiores a 20% de gordura, ou valores ainda mais baixos, caso o animal já disponha anteriormente de uma dieta *low-fat*, no caso de se tratar de um canídeo. As guloseimas devem ser evitadas ao máximo, ou restritas para *snacks* com menos de 10% de gordura, sendo que fruta (sem sementes ou grãos) em pequenas quantidades é uma boa alternativa para cães (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013).

A terapêutica nutricional é mais difícil em gatos, uma vez que a maioria das dietas comerciais para gatos têm mais de 24% de gordura (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013).

Caso se trate de um animal obeso, além da restrição em gordura, também deve ser feita restrição calórica, principalmente em hidratos de carbono, uma vez que além de diminuir a quilomicronémia, também há uma diminuição das partículas de VLDL. Ao aplicar-se este tipo de terapêutica, os níveis séricos de triglicéridos e colesterol devem ser reavaliados cerca de 6 a 8 semanas mais tarde (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013).

Caso as dietas comerciais não sejam suficientes, deve restringir-se completamente o uso de *snacks* e tentar dietas caseiras. Têm sido sugeridas também suplementação com ácidos gordos omega-3, por diminuir a produção de VLDL. Em cães cujos níveis séricos de triglicéridos e colesterol sejam refratários ao tratamneto, tem sido recomendado o uso de suplementos feitos a partir de óleos de peixe ricos em omega-3 na dose de 200 a 220 mg/kg/dia (Nelson & Delaney, 2013).

Também podem ser administrados fármacos para o tratamento da hipertrigliceridémia. No entanto, estes não devem ser administrados em pacientes com valores séricos de triglicéridos inferiores a 500 mg/dl. Um dos possíveis fármacos a administrar é a niacina, uma vez que esta reduz a libertação de ácidos gordos dos adipócitos e diminui a produção de VLDL, no entanto está associada a alguns efeitos secundários (vómito, diarreia, eritema, prurido e alterações da função hepática). A dose prescrita para cães é de 100 mg/dia (Nelson & Delaney, 2013). Os derivados do ácido fibríco (fibratos) como, por exemplo, genfibrozil, também diminuem os triglicéridos presentes no plasma, através da estimulação da LPL. Tem sido utilizado genfibrozil no cão numa dose de 200 mg/dia e no gato de 10 mg/kg BID, sendo que os efeitos secundários são similares aos da niacina (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013).

As estatinas são fármacos inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), que diminuem o metabolismo do colesterol, aumentando a excreção de LDL, e diminuindo a produção de VLDL. No entanto os efeitos secundários incluem letargia, dor muscular, diarréia e ainda hepatotoxicidade (Nelson & Delaney, 2013).

Em caso de hipercolesterolémia, a terapêutica médica deve ser apenas aplicada quando os níveis séricos de colesterol estão acima de 800 mg/dl durante longos períodos, o que pode estar associada a aterosclerose. No entanto, cães e gatos apresentam um menor risco de desenvolver aterosclerose do que os humanos, uma vez que há predomínio de HDLs, ao contrário dos últimos, nos quais predominam as LDLs. Tal como acontece na hipertrigliceridémia, deve-se tentar primeiro uma terapêutica nutricional, bem como a adição de fibras solúveis na dieta, visto que estas interferem com a reabsorção entérica de ácidos biliares e, conseqüentemente, há uma maior utilização do colesterol para a produção de ácidos biliares.

Farmacologicamente, pode-se utilizar sequestradores de ácidos biliares e inibidores da HMG-CoA redutase. Os primeiros são resinas permutadoras de iões que interrompem a circulação de ácidos biliares entero-hepática, estimulando então a produção de mais ácidos biliares, e conseqüentemente diminuindo as LDLs e HDLs em circulação (Nelson & Delaney, 2013).

Uma dessas substâncias ativas é colestiramina, na dose de 1 a 2 g PO BID, mas os efeitos secundários têm sido associados a obstipação, e pode também interferir com outras medicações orais e aumentar a produção de VLDL, aumentando a concentração plasmática de triglicéridos (Elliot & Schenck, 2010). Deste modo, o seu uso deve ser controlado quando existe concomitantemente hipertrigliceridemia. Os fármacos usados em maior escala em medicina humana para o controlo da hipercolesterolemia têm sido os inibidores da HMG-CoA redutase, tais como a lovastatina (10-20mg PO SID em cães). Como um dos efeitos adversos da lovastatina, é a hepatotoxicidade, não deve ser administrada a cães com problemas hepáticos (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013).

A excisão cirúrgica apenas deve ser realizada quando não existe resposta a uma terapia médica adequada, isto é, uma terapia direcionada para corrigir a dislipidemia, ou quando prejudica certas funções do organismo (Wang *et al.*, 2016)

Em relação a xantomas normolipémicos, a identificação e correção da causa primária nem sempre é possível, daí a excisão cirúrgica ser a opção mais adequada (Ravens *et al.*, 2013). Em Medicina Veterinária o tratamento para a resolução dos xantomas e maioritariamente da hiperlipidemia passa muitas vezes pelo compromisso do tutor a longo prazo, para tentar alcançar o sucesso terapêutico.

1.8. Casos atípicos descritos em animais de companhia

Foram descritos alguns casos de xantomatose com uma localização atípica em cães e gatos, já descritos em medicina humana. e com pior prognóstico do que os xantomas cutâneos.

Em 2009, Balme *et al* descreveram um caso de xantomas verruciformes num cão, com numerosas lesões verruciformes presentes na cavidade oral (língua e face interna dos lábios), esófago e estômago, cuja biópsia e posterior análise histopatológica confirmou a presença de lesões xantomatosas. Contrariamente ao que se passa em medicina humana em casos semelhantes as lesões, além de mais numerosas, afetavam também o estômago. No entanto, tanto em medicina humana como veterinária, a etiopatologia continua desconhecida, apesar de traumas crónicos na mucosa terem sido sugeridos como uma possível causa e a presença de lípidos poder ter origem em tecido conjuntivo lesionado bem como em lesões nos queratinócitos (Balme *et al.*, 2009).

Outro caso de xantomatose foi descrito em 2011 por Cramer *et al.* num cão com uma forma atípica de hiperadrenocorticism (aumento da progesterona e aldosterona e cortisol após

estimulação exógena com ACTH), associado a um estado de eutiroideu doente, com aumento dos níveis plasmáticos de colesterol. Além dos sinais típicos de hiperadrenocorticismo e hipotireoidismo, foram desenvolvidos sinais de déficits proprioceptivos nos membros posteriores e agressividade, bem como diminuição do estado de alerta. Foi verificada a presença de uma massa na região da sela túrcica durante a necrópsia, a qual era consistente com xantoma histopatologicamente, bem como deposições de colesterol, fibrina e fibras de Rosenthal proeminentes. A massa era rodeada por células epiteliais, mas o tecido pituitário não foi completamente examinado.

Em medicina humana, apesar de a causa ser desconhecida, estão descritos este tipo de xantogranulomas na região selar e suprasselar, sendo caracterizado por se apresentarem como uma lesão quística que contém um fluido amarelo acastanhado no interior, que histopatologicamente também é composto por macrófagos e células gigantes espumosas, bem como espaços extracelulares de colesterol e ainda hemossiderina e aglomerados de células epiteliais (escamosas ou ciliadas). No entanto, não está descrita a presença de fibras Rosenthal, sugerindo que estas surgem dos astrócitos devido a um processo reativo (Cramer *et al.*, 2011).

Chanut *et al.* reportaram um caso de xantomatose sistêmica num gato com hiperquilomicronémia (concentrações de VLDL séricas muito elevadas), e foi o primeiro caso descrito de colite granulomatosa associada a xantomatose felina. Além das lesões cutâneas, na necrópsia foi verificado a presença de inúmeros granulomas nodulares no fígado, rins, baço, glândulas adrenais, cólon e mesentério, histopatologicamente compatíveis com xantomas. Devido ao facto de ser um gato jovem, não ter uma dieta elevada em lípidos, bem como outras patologias, tais como DM, houve uma forte evidência de se tratar de uma deficiência familiar na LPL (Chanut *et al.*, 2005).

Um caso de inflamação xantogranulomatosa no intestino delgado foi também descrito num cão por Romanucci *et al.*, 2008. Caracterizou-se pela presença de nódulos e placas disseminadas pela serosa do intestino e também no mesentério, que eram sugestivas de xantomas histopatologicamente. Por vezes, as lesões xantomatosas estavam associadas a áreas de necrose, hemorragias, neovascularização, bem como linfangectasia e inflamação linfoplasmocítica da mucosa (Romanucci *et al.*, 2008). A etiologia também é desconhecida, mas foram sugeridas possíveis causas tais como obstrução linfática devido à presença de linfangectasia (Romanucci *et al.*, 2008).

Outro caso de xantomatose foi reportado por Wisselink *et al.*, associado desta vez a uveíte com hiperlipoproteinémia, tratada com corticoesteróides e posterior aparecimento de arteriosclerose e glaucoma. Em Humanos, a administração de corticoesteróides por um longo período está associada a elevados valores de VLDL e LDL. Uma degenerescência do fígado após o uso de corticoesteróides poderá explicar uma diminuição da produção de HLD, que predispõe a arteriosclerose e contribui para uma agravação da causa primária. O

glaucoma pode ter surgido pela infiltração do corpo ciliar com macrófagos espumosos, resultando na obstrução da câmara de drenagem. No exame pós-mortem e na histopatologia foram verificadas lesões sugestivas de xantomas, bem como deposição de macrófagos espumosos e espaços preenchidos com colesterol na camada íntima das artérias e ocasionalmente na média e adventícias, circundando o lúmen das artérias. Também foram encontrados macrófagos espumosos no baço, linfonodos e em ambos os olhos, na íris e no corpo ciliar. No entanto, a fisiopatologia deste caso continua incerta, uma vez que seriam necessários mais estudos (Wisselink *et al.*, 1994).

Pode-se verificar que são muitas as formas atípicas de xantomas que têm vindo a ser descritas em animais de companhia.

Desta forma, a patogenia e a histopatologia devem ser um fator importante a ter em consideração quando se está perante esta afeção, para uma melhor compreensão do que são estas lesões e como se podem diagnosticar e tratar. A falta de conhecimento sobre a patogenia e a etiologia, bem como a raridade da ocorrência de xantomas, levam a que haja um desconhecimento acerca do tratamento, sendo este ainda incerto e experimental.

1.9. Xantomas em Medicina Humana

Em Humanos, os diferentes tipos de lipoproteínas (tipo I ao V) provocam diferentes grupos de xantomas, caracterizados consoante a sua manifestação clínica (Figueredo *et al.*, 2011 e Cohen & Elpern, 2015). Assim, os xantomas podem dividir-se em eruptivos, tendinosos, tuberosos e planos.

O xantoma eruptivo é caracterizado por pequenas pápulas amareladas, localizadas maioritariamente em grandes superfícies do corpo, como nos braços, nádegas e abdómen, podendo acompanhar-se de prurido. Deve-se maioritariamente a uma redução das proteolipases ou a um aumento da produção hepática de VLDL, que pode ser primária (hiperlipoproteínemia de tipo V) ou ainda secundário a diabetes mellitus, alcoolismo, hipotireoidismo, síndrome nefrótica ou administração de estrogénios exógenos (Figueredo *et al.*, 2011 e Cohen & Elpern, 2015).

O xantoma tendinoso está associado a pápulas ou nódulos firmes, localizados especialmente junto a tendões, mãos, pés ou cotovelos. São patognomónicos de hipercolesterolemia familiar heterozigótica, com aumento dos níveis plasmáticos de LDL e colesterol, bem como beta-sisterolemia (Figueredo *et al.*, 2011 e Cohen & Elpern, 2015).

O xantoma tuberoso manifesta-se sob a forma de nódulos firmes, de tamanho variável e indolores, únicos ou múltiplos. Localiza-se principalmente nas articulações, mais frequentemente nos cotovelos e joelhos, ou localizações sujeitas a traumas. Estes estão relacionados sobretudo com hiperlipémias primárias tipo III, com aumento da concentração

plasmática de VLDL e quilomicrons, sendo que num perfil bioquímico se verifica aumento do colesterol e dos triglicéridos (Figueredo *et al.*, 2011 e Cohen & Elpern, 2015).

Outro tipo de xantomas são os planos. Estes manifestam-se como placas em localizações variadas e são subdivididos em xantomas intertriginosos (patognomónicos da hipercolesterolemia familiar homocigótica, e aparecem principalmente nos espaços interdigitais, axilas e fossas antecubitares), xantomas estriados (presentes nas zonas de flexão da mão e, como o nome indica, tem a forma de estrias amarelas, relacionados com disbetalipoproteinemia tipo III) e, por último, os xantelasma (placas múltiplas, simétricas e por vezes confluentes, que se localizam na cabeça, especialmente nas pálpebras, pescoço e partes superiores do tronco e podem ser concomitantes com outros xantomas, ou ainda estar associados a normolipidémias, mielomas múltiplos, gamopatias monoclonais e ainda outras desordens linfoproliferativas ou hematológicas, tais como leucemia monoblastica aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemia linfoide crónica, linfoma não-Hodgkin, linfoma/leucemia das células T, síndrome de Sezary, magroglobulinemia de Waldenstrom, crioglobulinemia e doença de Castleman) (Murphy, Sellheyer & Mihm, 2005. Figueredo *et al.*, 2011 e Cohen & Elpern, 2015).

Também está descrito em Medicina Humana a existência de xantomas verruciformes, que estão normalmente associados à inexistência de alterações do metabolismo lipídico. É uma entidade clínica patologicamente rara, e apresentam-se como nódulos únicos ou múltiplos que tendem a afetar o epitélio escamoso estratificado, como na cavidade oral e mais raramente no esófago, mucosa genital e ainda na pele. Caracterizam-se por terem uma base pedunculada, com uma superfície papilar ou granular, cuja cor pode ser rosada ou acastanhada, ao contrário dos outros xantomas, em que é principalmente amarelada. Microscopicamente podem ainda ser papilares, verrucosas ou planas (Balme *et al.*, 2009).

Também em Medicina Humana os xantomas podem ser classificados em relação à concentração plasmática de lípidos, ou seja, xantomas com dislipidemia e xantomas com normolipidemia (Ghai *et al.*, 2015 e Figueredo *et al.*, 2011). Quando se está na presença de xantomas com hiperlipidemia, estes podem ser secundários a hiperlipidémias primárias, sendo o tipo mais comum a hipercolesterolemia familiar, ou secundárias (Ghai *et al.*, 2015). As causas mais comuns das hiperlipidémias secundárias em medicina humana são diabetes *mellitus*, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, cirrose primária, obstrução biliar, pancreatite, atresia das vias biliares, disglobulinemia e doença de von Giercke (Beaumont *et al.*, 1970, e Figueredo *et al.*, 2011).

Os tipos de dislipoproteinemias também estão associados a etiologias secundárias, por exemplo, no hipotireoidismo estão presentes o tipo II e o tipo IV de hiperlipoproteinemia, na diabetes *mellitus* insulino-dependente descontrolada podem estar presentes todos os tipos, enquanto que na controlada podem apenas estar associados o tipo I, IV e V. Se existir uma

obstrução biliar pode verificar-se a existência do tipo II, IV ou V e na pancreatite apenas o tipo IV e V (Beaumont *et al.*, 1970).

Tal como em medicina veterinária, também podem ocorrer alterações na LPL. Em medicina humana, uma alteração completa na LPL é uma doença autossômica recessiva, que se manifesta em crianças com pancreatite aguda, quilomicronémia, insuficiência no desenvolvimento, xantomas eruptivos e ainda lipemia retinalis (Ginzinger *et al.*, 1996).

Em relação a normolipidémias, estas podem ocorrer por alteração da estrutura e conteúdo da lipoproteína (xantomatose cerebrotendinosa ou sitosterolémia), por anticorpos anti-lipoproteína (mieloma múltiplo) ou sem alterações lipoproteicas (doenças linfoproliferativas como Hand Schuller Christian e a Abt-Letterer-Siwe) (Figueredo *et al.*, 2011). Existem 3 tipos de xantomas, avaliados por técnicas cromatográficas, que ainda não foram descritas em Medicina Veterinária. O tipo I é associado a uma alteração estrutural ou do conteúdo da lipoproteína. Este tipo de normolipémia está dividido no tipo IA, alteração genética rara que resulta da acumulação anormal de lípidos não colesterol nas lipoproteínas, e o tipo IB, que resulta na alteração da fração de apoproteína na lipoproteína. O tipo II está relacionado com doenças linfoproliferativas (mielomas múltiplos, linfomas, ou gamopatias monoclonais benignas) (Ravens *et al.*, 2013). Quando existe xantomas planos normolipémicos, associados à gamopatia monoclonal, pensa-se que a IgG monoclonal circunda a LDL, formando o complexo anticorpo-LDL, ficando este suscetível à fagocitose pelos macrófagos presentes (Cohen & Elpern, 2015). O terceiro tipo é provavelmente uma alteração no próprio tecido, e não está associado a doenças linfoproliferativas ou a alterações genéticas na lipoproteína. Foram reportados casos de xantomas subsequentes a lesões inflamatórias ou neoplásicas na derme, como dermatite atópica, granulomas eosinofílicos, linfomas epiteliotróficos e ainda histiocitomas (Ravens *et al.*, 2013).

Em Medicina Humana já foram descritos casos de hipolipémias, que correspondiam a uma deficiência de HDL (Figueredo *et al.*, 2011).

Histopatologicamente, os xantomas são iguais em medicina humana e em medicina veterinária. Em medicina humana, também é possível o diagnóstico por imunohistoquímica. Nesta técnica, as células espumosas permanecem com coloração positiva para a lisozima e ACM1, que confirma a origem em macrófagos. Além disso pode-se observar uma falta de coloração para MAC387 (marca para macrófagos reativos), que pode ser explicada pela sobrecarga lipídica no citoplasma. Em Medicina Humana, a presença de células com origem em monócitos ou macrófagos é comprovada pela coloração positiva com o CD68 (Balme *et al.*, 2009). A coloração por óleo vermelho O também demonstra a presença de lípidos no citoplasma celular, o que nos indica, sendo macrófagos ou células gigantes, que estamos perante um xantoma (Romanucci *et al.*, 2008).

Em relação ao tratamento, este é similar em medicina veterinária e em medicina humana.

Ravens *et al.*, dependendo do tipo de xantoma, consideraram ainda a colocação de drenos e o uso de glucocorticóides tópicos como alternativa ao tratamento com glucocorticóides sistêmicos, uma vez que as lesões progrediram quando se diminuía a dose de prednisolona (Ravens *et al.*, 2013).

Em pacientes com lesões ligeiras e com um envolvimento limitado, além da excisão, outras opções incluem a terapia a laser e abrasão química (Cohen & Elpern, 2015). Segundo Lorenz *et al.* (2001) o laser erbium:YAG foi usado com sucesso para tratar xantomas na face num paciente (Cohen & Elpern, 2015).

Figueredo *et al.* também sugerem o uso da criocirurgia e do ácido tricloroacético como possíveis tratamentos para xantomas isolados. Além disso, também referem o uso a fármacos que diminuem a produção de lipoproteína como o clofibrato e o ácido nicotínico ou compostos que aumentam o catabolismo da lipoproteína (colestiramina e D-tiroxina) (Figueredo *et al.*, 2011).

2. Generalidades sobre a anatomia da órbita

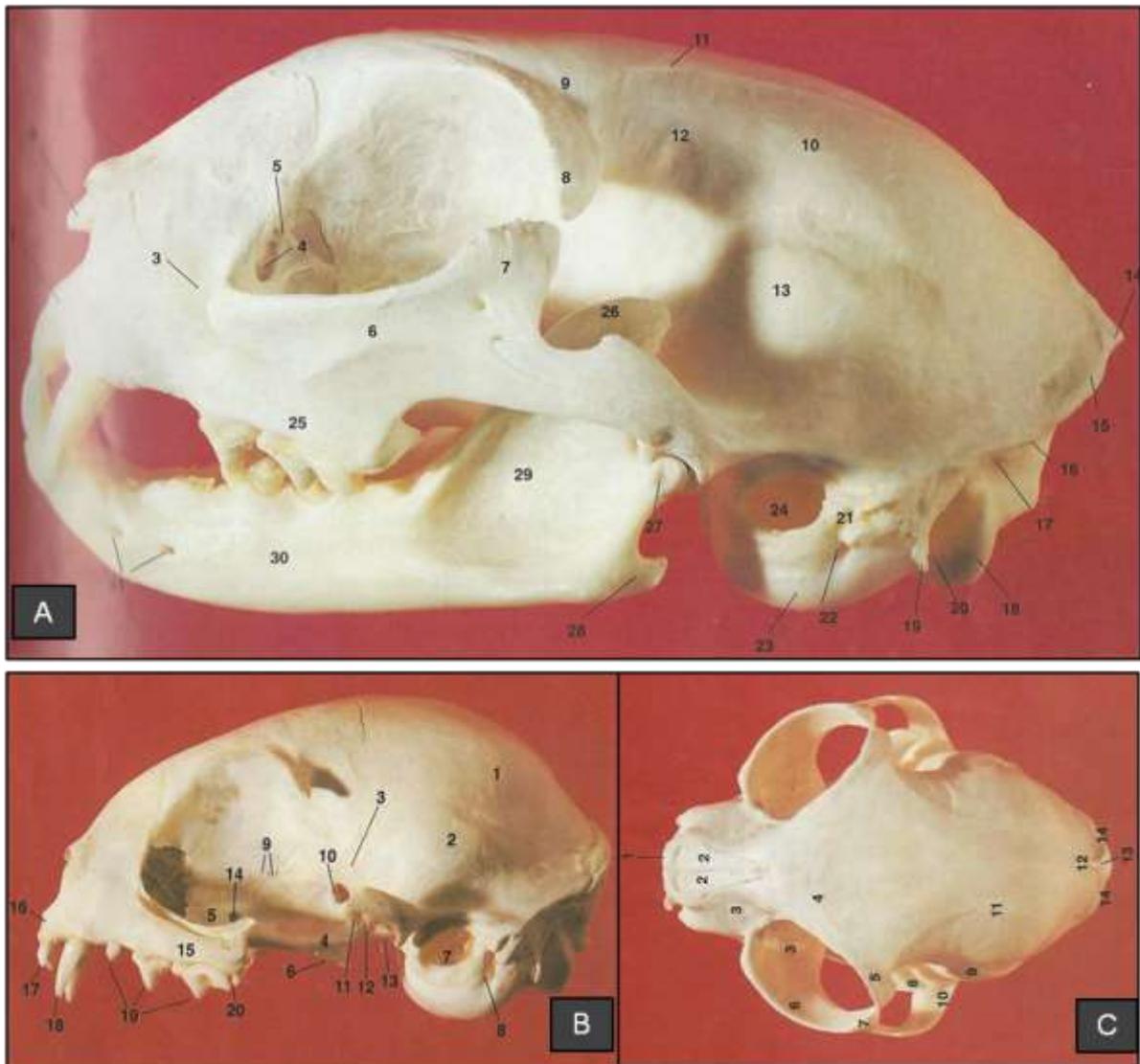
Compreender a anatomia da órbita é importante não só para realizar um bom diagnóstico, mas também para um bom tratamento de doenças orbitárias (Betbeze, 2015). A órbita é a cavidade que envolve o globo ocular e os tecidos moles retrobulbares, separando-o da cavidade craniana e contendo o globo ocular, protegendo-o (Betbeze, 2015, Miller, 2003 e Samuelson, 2013). Ainda contém estruturas anexas, músculos extraoculares, fâscias orbitárias, nervo óptico e o corpo adiposo.

E constituída pelos ossos frontal, esfenóide, maxila, lacrimal, zigomático e palatino (figura 5) (Miller, 2003). Nos cães, a margem orbital é formada pelos ossos frontal, lacrimal e zigomático. O chão da órbita é formado pelos ossos palatino e esfenóide (figura 5) (Samuelson, 2013).

Em felídeos e canídeos, ao contrário dos herbívoros, uma das características particulares consiste no facto de a órbita ser incompleta na porção dorso lateral. Como tal, o ligamento orbitário ou supraorbital insere-se no processo zigomático do osso frontal e no processo frontal do osso zigomático (figura 5), completando assim a cavidade ocular (Betbeze, 2015, Diesen, 2008, Miller, 2003) e está intimamente ligado ao chão da órbita por uma continuidade de tecido conjuntivo fibroelástico (Samuelson, 2013).

Nestes animais com a órbita incompleta, os músculos mastigadores também desenvolvem um papel importante no suporte das estruturas intraorbitárias, além do ligamento mencionado anteriormente (Miller, 2003 e Betbeze, 2015). Os gatos tem uma constituição orbitária similar, no entanto, os processos frontal e zigomático são mais extensos, resultando num ligamento supraorbital mais curto (Samuelson, 2013).

Figura 5 - Aspecto lateral e dorsal do crânio de gato, incluindo a órbita. Adaptado de Boyd, Paterson & May (2001).

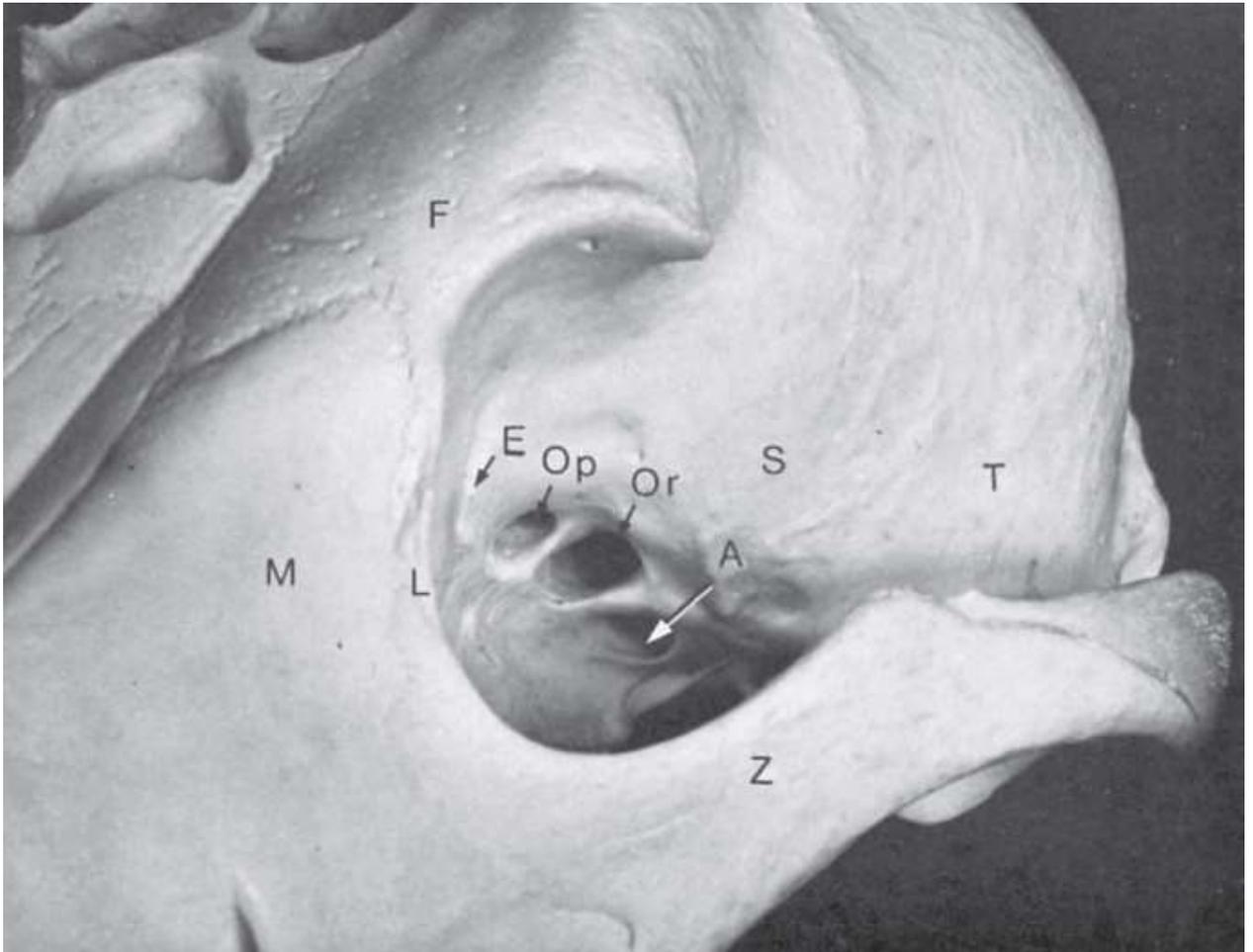


Legenda: legenda correspondente apenas aos ossos que formam a órbita. Figura A – aspecto lateral do crânio de gato: 2 – osso nasal, 3 – foramen infraorbital, 4 - fossa do saco lacrimal, 5 – osso lacrimal, 6 - osso zigomático, 7 – processo frontal do osso zigomático, 8 – processo zigomático do osso frontal, 25 - maxila; Figura B – aspecto lateral do crânio de gato sem o arco zigomático: 5 – osso palatino, 9 – foramen etmoide, 14 – foramen esfenopalatino, 15 – maxila; Figura C – aspecto dorsal do crânio de gato: 3 – maxila, 4 – osso frontal, 5- processo zigomático do osso frontal, 6 – osso zigomático, 7 – processo frontal do osso zigomático.

Dentro da órbita existem também forâmens e fissuras que permitem a passagem de vasos e nervos da cavidade craniana e do canal alar para a região orbitária (Samuelson, 2013). Os forâmens e fissuras que podem ser considerados como os mais importantes na órbita são o forâmên óptico, o qual se localiza no osso esfenóide e por onde passa o nervo óptico, artérias e veias oftálmicas e a fissura orbitária (figura 6) (Diesen, 2008 e Miller, 2003). Nesta

existem os nervos oculomotor, troclear, ramo oftálmico do nervo maxilar e o nervo abducente, bem como a veia orbitária e o ramo da artéria oftálmica externa. Além disso, na fissura orbitária também se pode verificar a inserção do músculo retractor do globo ocular (Miller, 2003).

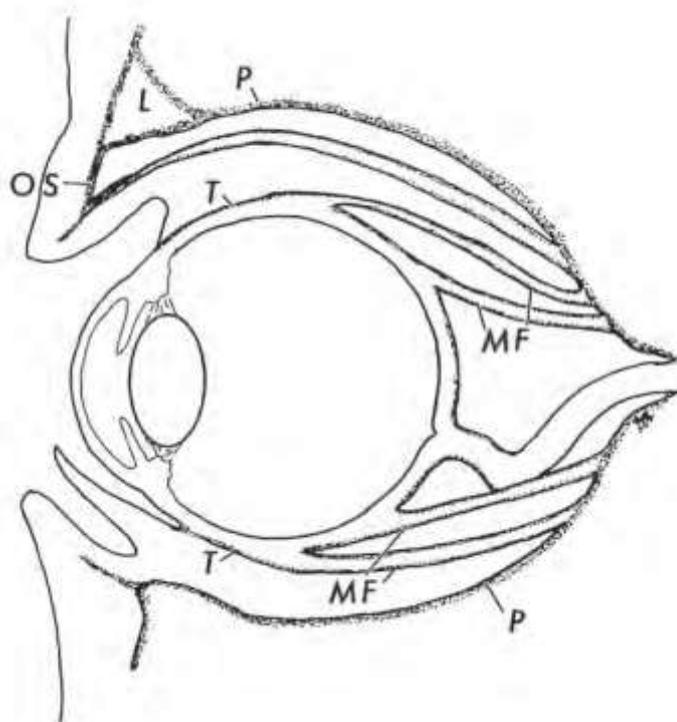
Figura 6 - Óbita de um canídeo, na qual se pode verificar os forâmens orbitais e a fissura orbitária. Adaptado de Samuelson (2013).



Legenda: F – osso frontal, L – osso lacrimal, M – maxila, S- osso esfenóide, T – osso temporal, Z – osso zigomático, A – foramen alar rostral, E – foramen etmoidal, Op – foramen óptico – Or – fissura orbital.

A fâscia orbitária consiste numa camada fina de tecido conjuntivo que envolve a órbita, e pode ser subdividida em três entidades: a periórbita, a fâscia bulbi ou cápsula de Tenon e a fâscia dos músculos extraoculares (figura 7) (Samuelson, 2013).

Figura 7 - Divisões da fáscia orbital. Adaptado de Samuelson (2013).



Legenda: MF – fáscia muscular, P - periórbita, OS - septo orbital, T – cápsula de Tenon.

A periórbita tem uma forma cônica, constituída por uma membrana fibrosa que se estende desde os músculos extraoculares e ao longo do globo ocular através da cápsula de Tenon, logo abaixo da conjuntiva, e é também contínua ao perióstio dos ossos faciais na margem da órbita e à duramater do nervo óptico caudalmente.

A periórbita rodeia assim o globo ocular, músculos oculares, bem como os vasos sanguíneos e nervos, e anteriormente, na parte dorsolateral, a periórbita ainda divide e circunda a glândula lacrimal.

Na margem orbitária, a periórbita funde-se com a camada tarsal (tecido fibroso) das pálpebras (Miller, 2003 e Samuelson, 2013). Dentro do tecido periorbitário dos carnívoros domésticos, tem sido observado músculo liso ao longo da parede lateral, que está orientado circularmente e, quando visto do plano coronal, longitudinalmente. A contração deste músculo é estimulada por ramos do nervo simpático cervical, dando origem ao movimento anterior do globo (Samuelson, 2013).

A cápsula de Tenon é formada também por tecido conjuntivo que envolve a esclera, separados apenas por um espaço estreito preenchido com tecido conjuntivo frouxo, o espaço de Tenon. A cápsula de Tenon está apenas ligada à esclera perto da junção corneoescleral, e aí torna-se contínua com a faixa que circunda os músculos extraoculares. Esta fáscia é uma membrana fibrosa densa, ligada aos músculos por trabéculas de tecido conjuntivo (Samuelson, 2013).

As três entidades da fáscia orbital estão separadas por condensações de tecido adiposo, ou gordura orbital, que preenche o espaço morto. Além disso, contribui para a proteção de traumatismos do globo ocular e dos músculos extraoculares (Miller, 2003 e Samuelson, 2013).

A quantidade e a cor da gordura periorbital varia de indivíduo para indivíduo e entre espécies. A cor tende a ser branca amarelada, sendo que a presença desta última está associada à presença de luteína, beta carotenos, retinol e ainda, mas em menor quantidade, à presença de carotenóides (Samuelson, 2013). Em algumas espécies, é comum a gordura orbitária circundar o nervo óptico separando-o do músculo retrator do globo ocular. No cão, a gordura junto ao nervo óptico tem uma forma cônica.

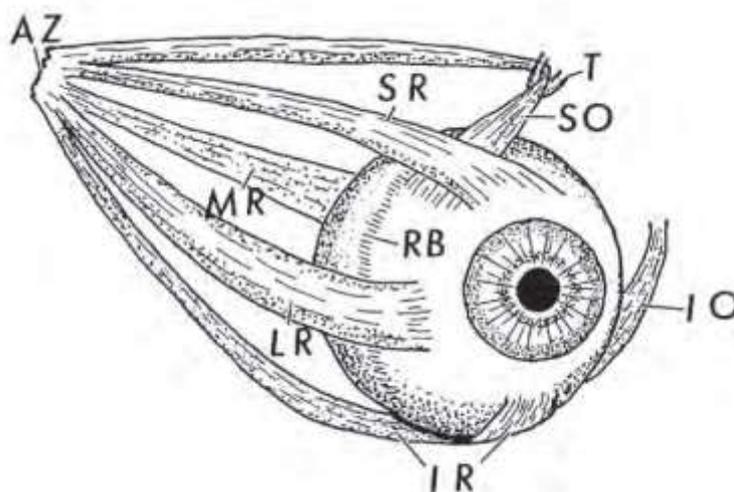
Os músculos extraoculares, além de suspenderem o globo na órbita, também promovem a mobilidade ocular. Além do músculo retrator do globo ocular, estão presentes quatro músculos rectos, dorsal, ventral, medial e lateral (figura 8). Têm origem no ápex orbitário e inserem-se posteriormente ao limbo, dorsal, ventral, medial e lateralmente a este.

O músculo dorsal oblíquo origina-se a partir do ápex medial orbitário, continua dorsomedialmente e passa através da tróclea localizada perto do canto medial, e de seguida curva, passando dorsolateralmente ao globo, fazendo com que o globo se mova ventral e medialmente. O oblíquo ventral origina-se a partir da margem anterolateral do osso palatino, na parede medial da órbita, cruzando o tendão recto ventral e posteriormente divide-se ao passar o recto lateral, sendo que uma das porções cobre a inserção do músculo rectos lateral e a outra porção insere-se abaixo. O oblíquo ventral move então o globo medialmente e dorsalmente (Samuelson, 2013 e Diesen, 2008).

O músculo retrator do globo ocular tem a sua origem no ápex e forma um cone que circunda o nervo óptico, inserindo-se mais caudalmente que os músculos rectos. Como o nome indica, a sua função é retraindo o globo dentro da órbita (Samuelson, 2013).

Em relação à sua inervação, o recto dorsal, ventral e medial, bem como o oblíquo ventral são inervados pelo nervo oculomotor (III par craniano), ao contrário do recto lateral e do retrator do globo, cuja inversão é função do nervo abducente (VI par) e do músculo oblíquo dorsal, que é inervado pelo nervo troclear (Samuelson, 2013).

Figura 8 - Músculos extra oculares presentes nos carnívoros. Adaptado de Samuelson (2013).



Legenda: AZ – annulus de Zinn, IO – músculo oblíquo inferior, IR – músculo recto inferior, LR – músculo recto lateral, MR – músculo recto medial, RB – inserções do músculo retractor do globo ocular, SO - músculo oblíquo superior, T – tróclea, SR - músculo recto superior.

As pálpebras são constituídas por duas partes, uma superior e outra inferior, e são contínuas na sua face exterior à pele, normalmente mais fina, e na sua face interna continua à conjuntiva, que assenta no globo ocular.

No gato, em particular, as pálpebras assentam sobre uma parte da córnea e tanto a conjuntiva como a esclera não ficam expostas.

Os bordos livres das pálpebras superior e inferior unem-se nos cantos lateral e medial, formando então a fissura palpebral. A fissura palpebral assume uma forma circular devido à presença de ligamentos palpebrais (medial ou nasal e lateral ou temporal), que se inserem nos cantos das pálpebras e na parede orbitária. No gato, o ligamento palpebral medial está inserido no osso lacrimal e o ligamento palpebral lateral no osso frontal, junto às margens orbitárias (Samuelson, 2013 e Diesen, 2008). No entanto, no cão, o ligamento lateral é substituído pelo músculo retractor do globo ocular e o tendão a ele associado. O relaxamento dos músculos orbiculares e a contração do músculo elevador da pálpebra superior dá origem à abertura das pálpebras (Samuelson, 2013). As margens das pálpebras também contêm cílios, exceto a pálpebra inferior. A função das pálpebras inclui proteção, diminuição da exposição à luz, produção de uma fração da lágrima, bem como espalhar o filme lacrimal por toda a a córnea e conjuntiva adjacente, lubrificando o olho e arastando corpos estranhos. Para a produção de uma porção da lágrima, como foi referido, não só as glândulas lacrimais desempenham um papel importante, mas também as glândulas presentes nas pálpebras. Posteriormente, o filme lacrimal é drenado pelo ducto nasolacrimal através dos canais nasolacrimais, que têm uma abertura ao nível do limbo palpebral (ponto

lacrimal), próximo ao ângulo ocular medial. Assim, perto das margens palpebrais, existem as glândulas de Meibomian (ou glândulas tarsais), que têm a abertura dos seus ductos nas margens palpebrais (Samuelson, 2013 e Diesen, 2008). Estas glândulas são sebáceas e contribuem para a porção oleosa da película lacrimal. Nesta porção oleosa da película lacrimal verifica-se a presença de lípidos polares e apolares, de modo a conter os fosfolípidos sobre a porção aquosa produzida pelas glândulas lacrimais. As glândulas de Meibomian são mais desenvolvidas na pálpebra superior, especialmente no gato (Samuelson, 2013).

Também existem outras glândulas associadas às pálpebras, nomeadamente as de Krause e Wolfring, que tem sido referidas como glândulas conjuntivais. No entanto, em gatos, a sua contribuição para o volume lacrimal é praticamente insignificante (Samuelson, 2013).

A conjuntiva é a mucosa mais exposta do organismo, sendo que a sua função primária é a prevenção da dessecação da córnea e o aumento da mobilidade tanto das pálpebras como do globo ocular. Além disso, é como uma barreira física e fisiológica contra microrganismos e corpos estranhos. O saco conjuntival que se forma aloja não só a flora microbiológica mas também agentes patogénicos (Samuelson, 2013).

A terceira pálpebra ou membrana nictitante (*plica semilunaris*) pode ser considerada uma prega de conjuntiva que sobressai do canto medial sobre a face anterior do globo. Contém uma camada cartilaginosa em forma de T, na parte horizontal (paralela à parte livre da membrana) (Samuelson, 2013 e Diesen, 2008). A terceira pálpebra é rica em tecido elástico e é normalmente pigmentada na maioria das espécies na sua extremidade livre. O estroma propriamente dito é composto por tecido conjuntivo denso que suporta tecido glandular e linfóide. A parte distal da superfície anterior é normalmente coberta por tecido epitelial escamoso estratificado não queratinizado e a parte distal bulbar é coberta por epitélio escamoso estratificado. A diferença histológica entre o cão e o gato consiste na presença de um padrão tridimensional com sulcos no cão, enquanto que no gato a membrana nictitante é lisa (Samuelson, 2013).

A glândula lacrimal acessória, referida como glândula nictitante ou glândula superficial da terceira pálpebra, está presente na membrana nictitante, e em muitas espécies a glândula circunda a camada cartilaginosa, incluindo a sua extremidade caudal. Ao contrário do cavalo, no cão e no gato a glândula define-se como seromucosa (Samuelson, 2013).

Nos animais domésticos, a terceira pálpebra não possui nenhum músculo que a faça mover sobre a córnea. O movimento da terceira pálpebra é indireto e resulta da contração do músculo retractor do globo ocular, que ao retraindo o globo no espaço orbital, desloca a gordura orbital, empurrando a membrana nictitante sobre a córnea. No entanto, no gato, existem pequenas faixas de músculo liso, que se julga terem um papel importante no seu movimento (Samuelson, 2013 e Diesen, 2008).

Os músculos da órbita, fronte e porção rostral do ouvido constituem um complexo muscular. Assim, os principais músculos da órbita são o músculo orbicular do olho que, como foi referido, é o esfíncter das pálpebras e o músculo frontal, que constitui a porção dorsal da órbita (figura 9). Este músculo tem uma porção que se curva rostralmente para passar por baixo da porção superior do músculo orbicular do olho, e que se insere no ligamento orbitário. O músculo retractor lateral do ângulo do olho surge da fáscia temporal e corre rostralmente como uma faixa estreita para se aprofundar no músculo orbicular (figura 10). Também está presente o músculo elevador medial do ângulo do olho, que corre da fáscia nasofrontal, rostromedialmente e mais uma vez se une ao músculo orbicular. Ao contrário do elevador lateral, o músculo elevador medial retrai a porção medial da pálpebra superior. Entre as órbitas podemos encontrar o músculo elevador nasolabial (Clair, 2008).

Figura 9 - Músculos peri orbitais dos felídeos. Adaptado de Diesen (2008).

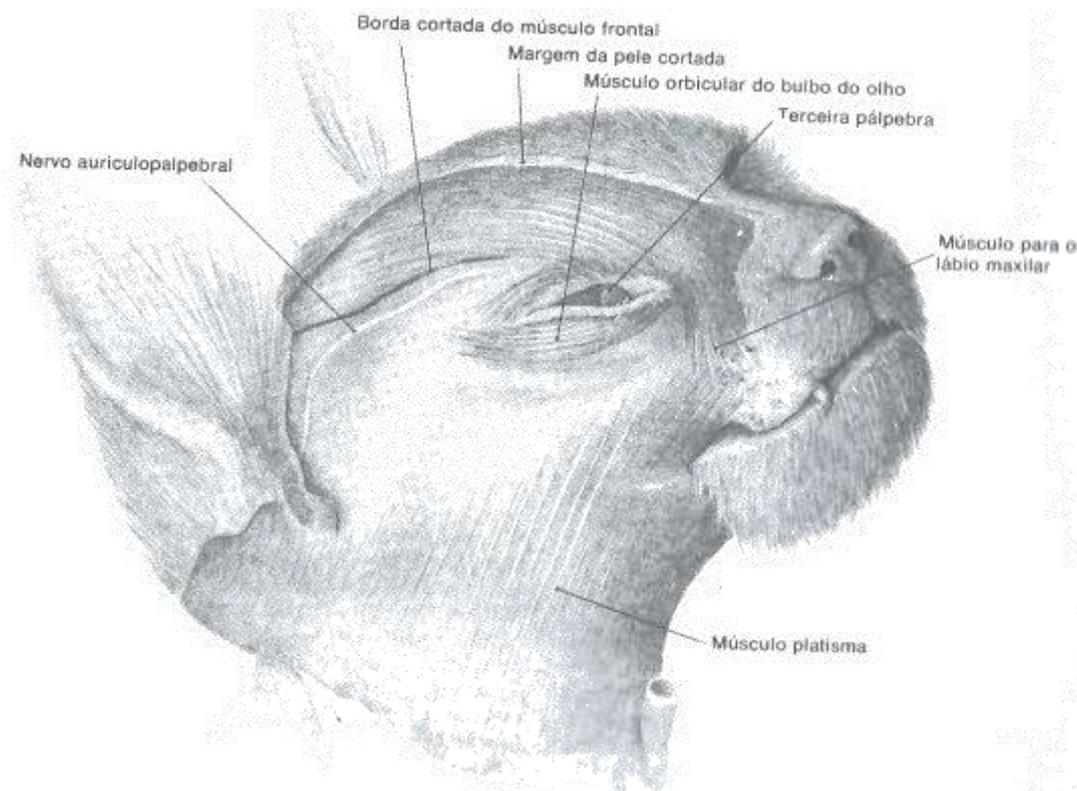
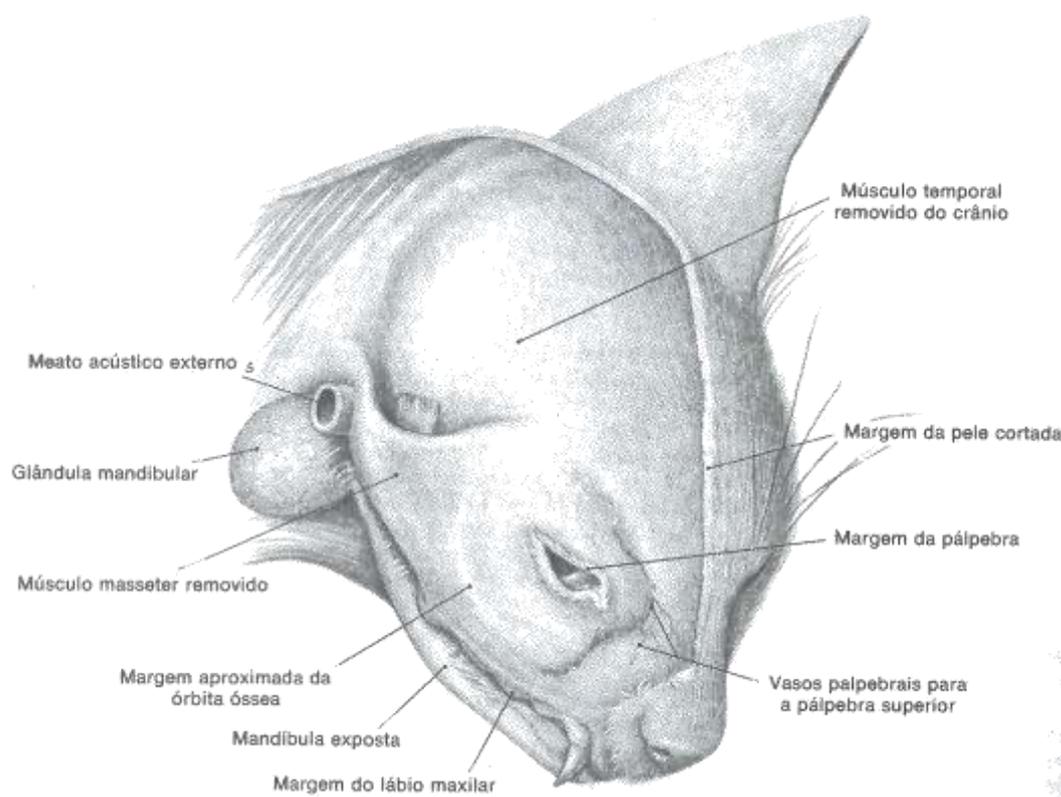


Figura 10 - Miologia do crânio de um felídeo. Adaptado de Diesen (2008).



A órbita dos felídeos difere ligeiramente da dos canídeos, ou seja, é ligeiramente mais larga do que o próprio globo ocular. A base óssea da órbita consiste apenas numa parte do osso maxilar que contém o último molar e ainda, os músculos extraoculares e a glândula salivar zigomática são mais pequenos (Jesus, 2015).

3. Xantomas orbitários

3.1. Introdução

As patologias orbitárias podem estar localizadas em três planos, o intraconal, isto é, dentro do cone formado pelos músculos extraoculares, o plano extraconal, exterior aos músculos extraoculares mas dentro da periórbita, e finalmente, fora da periórbita. Lesões no plano intraconal resultam em exoftalmia, mas não levam a uma protusão da terceira pálpebra. Por outro lado, as lesões extraconais resultam também em exoftalmia mas levam à protusão da terceira pálpebra. As lesões posteriores à periórbita ocorrem normalmente onde a margem da órbita não está completa, e são exemplo as miosites, que levam ao desvio do globo ocular e à protusão da terceira pálpebra (Miller, 2003).

Como a órbita é um espaço semi fechado, mudanças de volume de uma ou mais estruturas, afetam a posição do olho em relação à margem da órbita e também em relação ao olho

contralateral (Betbeze, 2015 e Miller, 2003). Lesões que existam no espaço posterior do globo ocular até ao equador deste causam exoftalmia, isto é, o olho desloca-se cranialmente, e pode também ocorrer protusão da terceira pálpebra (Spiess & Pot, 2013). Exemplos de situações que causam exoftalmia são massas retrobulbares de origem inflamatória, infecciosa, tumoral ou pseudotumoral, osteomielites, osteopatia craniomandibular, celulite orbitária, miosites dos músculos extra-oculares ou dos músculos mastigatórios, fistulas retrobulbares arteriovenosas, varizes retrobulbares, efisema orbitário, quisto orbitário e sialoceles. (Betbeze, 2015, Miller, 2003, Spiess & Pot, 2013 e Stiles, 2013). A exoftalmia frequentemente causa queratopatia por exposição, devido à lagoftalmia resultante (incapacidade de encerrar a fissura palpebral na totalidade). Ao contrário, pode ocorrer enoftalmia, isto é, deslocação caudal do globo ocular, que ocorre quando há uma diminuição do volume das estruturas intraorbitárias, tais como desidratação, atrofia muscular ou da gordura ou ainda a presença de uma massa anterior ao equador do globo ocular (Betbeze, 2015 e Miller, 2003).

Muitas vezes a exoftalmia é confundida com o prolapso do globo ocular ou proptose que é uma urgência médico-veterinária. O prolapso do globo ocular, ocorre como consequência de uma trauma e consiste no deslocamento cranial agudo do globo ocular, em que as pálpebras ficam localizadas atrás do equador do globo. A exoftalmia consiste no deslocamento cranial do globo ocular na órbita, continuando protegido pelas pálpebras (Delgado, 2013).

Uma massa que esteja localizada a nível retrobulbar, ou seja extraconal ou intraconal, mas não esteja localizada fora da periórbita, pode então causar exoftalmia. Segundo Attali-Soussay *et al.*, cerca de 88% das massas retrobulbares são malignas e segundo Gilger *et al.*, 85% correspondem a tumores secundários, sendo que apenas 15% correspondem a neoplasias primárias.

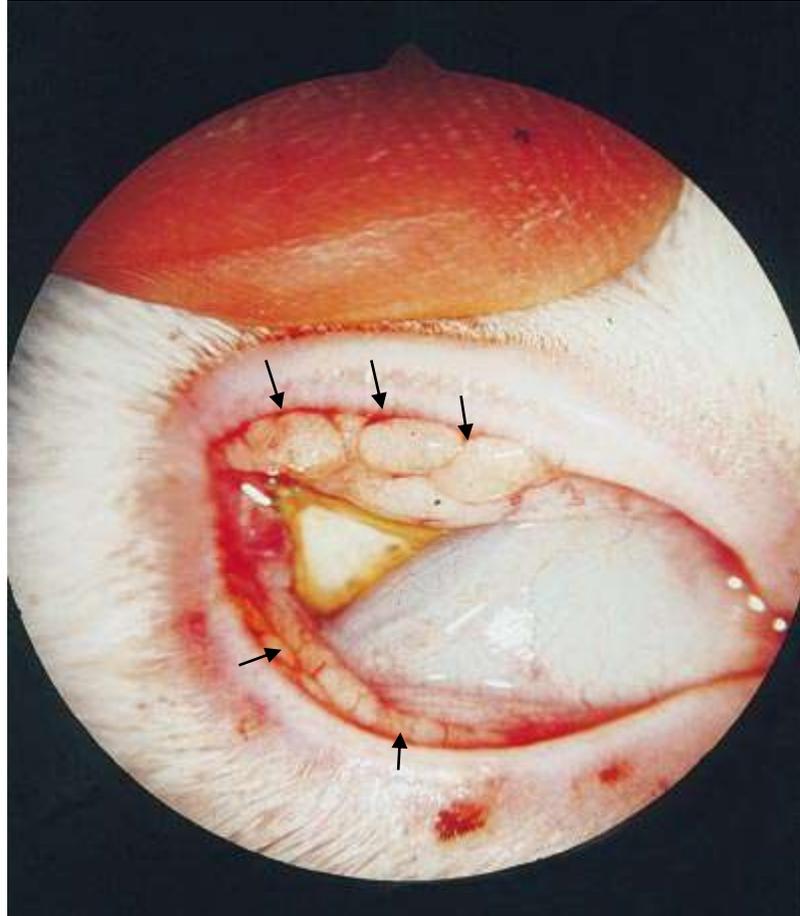
As neoplasias mais comuns encontradas na cavidade orbitária em gatos são o linfoma e o carcinoma das células escamosas (Mitchell, 2006, Attali-Soussay *et al.*, 2001 e Gilger *et al.*, 1992).

Em relação à existência de xantomas retrobulbares em medicina veterinária, não há nenhuma ocorrência registada até a data. No entanto, Gross *et al.* referiram a existência de xantomas cutâneos em felinos na zona periocular, que podem estender-se para a zona periobitária (Gross *et al.*, 2005).

Também está descrito em gatos a conjuntivite lipogranulomatosa. Esta é histopatologicamente igual ao xantoma. A conjuntivite lipogranulomatosa clinicamente manifesta-se como lesões nodulares, esbranquiçadas na conjuntiva palpebral perto da margem, que podem variar de 1 a 5 mm de diâmetro (figura 11) (Maggs, 2003b, Dubielzig *et al.*, 2010 e Read & Lucas, 2001) e podem afetar um ou os dois olhos. Estas lesões podem causar desconforto ocular (que se manifesta por blefarospasmo), hiperémia e corrimento

ocular. À semelhança dos xantomas cutâneos, a conjuntivite lipogranulomatosa, também de etiologia desconhecida, pode estar associada a traumatismos, a alterações lipídicas e ainda associada a outros fatores, como a idade. No entanto, a excisão cirúrgica normalmente não tem recorrências, ao contrário da xantomatose cutânea.

Figura 11 - Conjuntivite lipogranulomatosa num felídeo, com múltiplos nódulos brancos na conjuntiva palpebral das pálpebras inferior e superior. Adaptado de Read & Lucas (2001).



3.3. Etiologia e Patogenia

Tal como nos xantomas cutâneos, os xantomas perioculares em medicina veterinária podem ser secundários a dislipidémias, como descrito no capítulo anterior.

Nas conjuntivites lipogranulomatosas, o trauma e a inflamação local podem ter uma grande importância na etiologia. Read & Lucas (2001) referem que a lise das células que contém lípidos, como as células de goblet, as glândulas de Meibomian e ainda os adipócitos presentes no tecido conjuntivo, pode ser uma possibilidade no que refere à etiologia e patogenia da lesão. Ao contrário dos xantomas cutâneos, não têm sido descritos casos de conjuntivite lipogranulomatosa associada a alteração no metabolismo lipídico, como hiperlipidémia. Além disso, não têm sido reportados casos em que as lesões de xantomas

cutâneos coexistem com lesões de conjuntivite lipogranulomatosa felina (Read & Lucas, 2001). Segundo Read & Lucas (2001) e Maggs (2003b), a radiação ultravioleta pode ter alguma influência na patogenia de conjuntivites lipogranulomatosas, uma vez que tem sido descritos casos cujos felídeos de pelagem branca apresentavam ainda carcinoma das células escamosas. No entanto, esta hipótese não se encontra fundamentada.

3.4. Sinais Clínicos

Os sinais clínicos de qualquer doença orbitária são muitas vezes inespecíficos. Tal como foi referido, resultam numa alteração do volume orbitário, que se podem manifestar como exoftalmia ou enoftalmia, ou deslocar/rodar o eixo do globo ocular numa direção oposta à lesão (Spiess & Pot, 2013).

Quando estamos na presença de uma massa retrobulbar, pode-se verificar exoftalmia unilateral (84%), protusão da membrana nictitante (28%) e sinais secundários a exoftalmia, tais como hiperémia conjuntival (40%) ou queratite de exposição (20%). Outros sinais clínicos incluem alterações neuro-oftalmológicas (16%), como alteração da resposta de ameaça e dos reflexos pupilares e corneano; e possíveis alterações do fundo do olho tais como, indentação do globo ocular, descolamento da retina (20%), alteração da vasculatura ou edema retiniano (Mitchell, 2006e Attali-Soussay *et al.*, 2001). Miller (2003), Spiess & Pot (2013) e Betbeze (2015) também referem outros sinais clínicos tais como redução da mobilidade do globo ocular, tumefação periocular, corrimento nasal, edema da papila óptica, cegueira e dor que se pode manifestar como prostração e apatia. A exoftalmia não deve ser confundida com buftalmia causada por glaucoma crónico, que consiste num aumento do volume do globo ocular como resultado da distensão da túnica fibrosa por aumento persistente dos valores de pressão intra-ocular. Estas duas situações clínicas podem ser diferenciadas através da comparação do diâmetro da córnea ou do diâmetro do eixo ocular antero-posterior, avaliado ecograficamente, entre o olho afetado e o olho contra-lateral normal. No caso de buftalmia os diâmetros estão aumentados em relação ao olho contra-lateral normal, o que não se verifica no caso de exoftalmia não (Miller, 2003)

Na presença de uma massa retrobulbar, a retropulsão do globo pode ser difícil ou impossível, e pode também ser dolorosa (Spiess & Pot, 2013).

Alterações inflamatórias na órbita podem ser acompanhadas de dor, edema periocular e ainda quemose conjuntival (Spiess & Pot, 2013).

3.5. Técnicas de Diagnóstico

O diagnóstico de doenças orbitárias requer sempre um exame oftalmológico completo e, frequentemente, exames complementares específicos.

Deve ser feita uma observação do paciente tanto de frente como de um plano superior, de forma a avaliar a simetria da cabeça, órbita, pálpebras, globo e pupilas, assim como a posição do globo ocular. Deve-se apalpar a órbita dos dois olhos assim como realizar a retropulsão dos dois globos, de forma a detetar assimetrias. Além disso, como parte do exame físico completo, deve explorar-se a cavidade bucal pois, em casos de exoftalmias, se ocorrer dor aquando da abertura de boca, pode sugerir a presença de abscessos ou de outros processos inflamatórios (ex. celulite).

A ecografia ocular é um exemplo de um exame complementar que deve ser feito caso se suspeite de lesões retrobulbares e pode guiar o diagnóstico para outros procedimentos, como aspiração por agulha fina (Miller, 2003). A ecografia é um meio de diagnóstico que muitas vezes é considerado o diagnóstico complementar de primeira escolha, por não ser nem invasivo, nem dispendioso. (Daniel & Mitchell, 1999 e Betbeze, 2015). A punção por agulha fina é utilizada principalmente para verificar a presença de inflamação, infeção ou tumores exfoliativos (linfoma). No entanto, pode levar a resultados inconclusivos e ser necessário proceder a uma biópsia (Betbeze, 2015).

Outros exames que podem ser realizados e são considerados como um bom complemento aos anteriores são a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RMI) (Daniel & Mitchell, 1999). Estes permitem uma definição e localização correta das lesões orbitárias, bem como das estruturas envolvidas (Miller, 2003).

No caso de xantomias, além destes exames complementares de diagnóstico, devem também ser feitas análises serológicas ao colesterol, triglicéridos, bem como às lipoproteínas, de modo a tentar perceber se a xantomatose presente se encontra relacionada com dislipidémia, como descrito no capítulo anterior.

3.5.1 Exame Oftalmológico

Devido à sua localização anatómica superficial e à transparência dos meios, o globo ocular é o único órgão capaz de ser examinado diretamente e em grande detalhe clínico. Deste modo, é conseguida uma avaliação das lesões macroscópicas do olho através do clínico oftalmologista, e daí o exame oftalmológico ter uma grande importância (Wilcock, 2009).

Um diagnóstico precoce e correto é essencial para um bom resultado clínico. Como tal, é necessário obter um exame oftalmológico completo, lógico e sistemático, não só das estruturas oculares, mas também das perioculares, antes de realizar qualquer exame complementar. Além disso, deve conseguir-se reter uma boa história clínica do paciente (anamnese), uma vez que nos pode orientar para o problema em questão. (Maggs, 2003a e Featherstone & Heinrich, 2013).

O exame oftalmológico propriamente dito deve realizar-se primeiro num ambiente iluminado e, posteriormente, deve ser realizado num ambiente com pouca luz, e idealmente numa sala escura. A ordem do exame clínico bem como de alguns exames complementares é

importante, não só na medida em que se deve ser sistemático, mas também porque certos testes podem comprometer outras partes do exame oftalmológico, isto é, exacerbar ou mesmo mascarar outros sinais clínicos (Maggs, 2003a).

Deste modo, inicialmente, deve realizar-se um exame à distância num local iluminado, que permita observar a capacidade de movimentação do animal, a atenção visual, o seu comportamento. Deve ainda observar-se a simetria e posicionamento dos globos oculares, tamanho da fissura palpebral, descargas nasais/oculares, derivações do eixo visual e alterações de cor do globo ocular (Maggs, 2003a). Além disso, deve ainda avaliar-se sinais de dor, frequência com que o animal pestaneja e se há presença de fotofobia (Featherstone & Heinrich, 2013). De seguida, deve ser realizado um exame com maior proximidade entre o clínico e o animal, sem existência de toque, para se observar a iris, o tamanho, simetria e forma da pupila bem como conformação e posição da terceira pálpebra. Posteriormente, deve-se incidir um feixe de luz intenso, verificando a reação de encadeamento. De seguida é realizado retroiluminação, que consiste num foco de luz apontado aos olhos do paciente, no qual se pode observar o reflexo tapetal, o que permite comparar a simetria das pupilas, o tamanho e a forma destas.

Posteriormente deve realizar-se o exame neuro-oftálmico que inclui a avaliação dos reflexos pupilar direto e indireto, reflexo palpebral, reflexo de encadeamento e ainda a resposta de ameaça. Em alguns casos pode estar indicado a avaliação do reflexo corneano e nistagmus fisiológico.

De seguida, deve ser avaliada a produção lacrimal através do teste de Schirmer tipo 1 (STT1) (Featherstone & Heinrich, 2013, Maggs, 2003a e Amorim, 2015). O STT1 mede a quantidade do componente aquoso da lágrima. Consiste na colocação de uma banda de papel filtro próprio no saco conjuntival inferior, no 1/3 lateral, durante um minuto.

O resultado normal do teste de Schirmer num gato adulto são 14.3 ± 4.7 mm/min a 16.92 ± 5.73 mm/min. No cão, pode variar entre 18.64 ± 4.47 mm/min e 23.90 ± 5.12 mm/min (Featherstone & Heinrich, 2013).

Em gatos, por rotina, não se realiza o teste de SST1, uma vez que não é frequente a ocorrência de alterações na peliúcla lacrimal e no ducto nasolacrimal. A epífora é o sinal clínico mais frequente, sendo mesmo uma condição conformacional em raças braquicéfalas (Stile, 2013).

Posteriormente, é feito o exame dos anexos oculares, no qual se avalia as pálpebras, incluindo a terceira pálpebra, conjuntiva e sistema nasolacrimal. De seguida avalia-se o segmento anterior do globo ocular, incluindo a esclera, limbo esclerocorneano, córnea, câmara anterior, iris, pupila e cristalino, num ambiente escurecido, utilizando para tal o microscópio com uma lâmpada de fenda, ou biomicroscópio, que consiste numa lupa com uma fonte de iluminação, que permite uma ampliação das estruturas mencionadas bem como um exame tridimensional e uma localização precisa de lesões. De seguida, deve

realizar-se a tonometria, que é utilizada para a medição da PIO, e caso esteja indicado, a gonioscopia.

Para a tonometria são utilizados métodos de tonometria indireta não invasivos, que medem a tensão na córnea. Segundo Featherstone & Heinrich (2013), os valores da PIO considerados normais variam entre 15-25 mm Hg. Mais especificamente, no cão e no gato são, respetivamente, 15-18 e 17-19 mm Hg. Maggs (2003a) considera uma PIO normal se estiver compreendida entre 10 a 20 mm Hg, tanto no cão como no gato.

De seguida, pode-se realizar o exame do segmento posterior através do oftalmoscópio direto ou indireto no qual se deve observar estruturas como a retina, tapete lúcido, vasos retinianos sanguíneos e nervo óptico. Caso a PIO esteja normal ou diminuída, pode utilizar-se um parasimpaticolítico tópico de curta duração (tropicamida) para induzir midríase e haver uma melhor observação deste segmento (Maggs, 2003a e Featherstone & Heinrich, 2013).

Antes de se realizar qualquer outro diagnóstico complementar, deve ser feito o teste de fluoresceína, cuja aplicação clássica é para o diagnóstico de úlceras. A fluoresceína consiste num corante solúvel que é retido por estruturas hidrofílicas, como o estroma exposto pelo epitélio lesado da córnea, ao contrário do epitélio que é hidrofóbico. Assim, ao aplicar a fluoresceína, os defeitos no epitélio corneano aparecem como áreas verdes quando iluminados com uma fonte de luz azul cobalto. Para tal, pode-se usar o filtro azul cobalto do biomicroscópio ou do oftalmoscópio direto, bem como uma lâmpada de Wood (Maggs, 2003a e Featherstone & Heinrich, 2013).

Se possível, deve-se fotografar as lesões, de modo a ter não só um registo mas também para se poder comparar a evolução das lesões nas consultas de acompanhamento, dando uma melhor perspetiva da evolução clínica (McMullen, Millichamp & Pirie, 2013).

Quando estamos na presença dum xantoma retrobulbar, ou qualquer tipo de massa, o animal pode apresentar algumas alterações ao exame oftalmológico, principalmente quando ocorre exoftalmia associada. Assim, além dos sinais descritos anteriormente, dos quais alguns podem ser observados no exame à distância (assimetria do globo ocular e da face, olho seco devido à queratite por exposição, protusão da membrana nictitante, redução da mobilidade do globo ocular), no exame dos anexos e segmento anterior podemos ainda verificar hiperémia conjuntival, lesões associadas à queratite por exposição e ao observar o segmento posterior, pode-se verificar indentação do globo, alteração da vasculatura ou edema de retina. Em relação ao exame neuro-oftalmológico, pode haver ou não alteração da resposta de ameaça e dos reflexos pupilares e palepbral (Miller, 2003, Mitchell, 2006 e Attali-Soussay *et al.*, 2001).

3.5.2 Ecografia Ocular

A ecografia ocular é uma técnica pouco invasiva que permite observar as estruturas oculares devido à presença de fluido na câmaras anterior, câmara posterior e vítrea. Este exame complementar de diagnóstico é utilizado principalmente quando existem opacidades nos meios transparentes, que não permitam uma correta avaliação clínica (por exemplo cataratas, edema de córnea, hifema, hemorragia vítrea). Além disso, também é utilizado para a observação de lesões intra e periorbitárias, como é o caso das massas retrobulbares (Daniel & Mitchell, 1999, Penninck *et al.*, 2001 e Maggs, 2003a). Para uma melhor observação o paciente deve estar sob sedação e pode-se colocar uma gota de anestésico tópico na superfície ocular. O gel utilizado deve ser estéril e solúvel em água e aplicado diretamente na córnea ou nas pálpebras. Também está descrito uma localização temporal para a colocação da sonda, que pode ser útil para a visualização das estruturas retrobulbares (Maggs, 2003a e Dietrich, 2013). Deve ser realizada com uma sonda de 7,5-10 MHz (Delgado, 2013 e Penninck *et al.*, 2001). É utilizada particularmente para o diagnóstico de descolamento da retina, luxação ou rotura do cristalino, degeneração ou hemorragia do vítreo, tumores intraoculares, corpos estranhos, entre outros. Permite ainda a caracterização de doenças retrobulbares e permite a realização da aspiração por agulha fina eco guiada (Maggs, 2003a e Dietrich, 2013).

A maioria das lesões orbitárias (neoplasias, abscessos) tem uma composição mais homogénea do que o tecido orbitário normal, sendo facilmente detetadas quando já existem sinais clínicos. Dependendo do tipo de lesão, pode existir maior ou menor refletividade. Por exemplo, um abscesso pode ser identificado como uma lesão quística, circunscrita, com baixa ecogenicidade, enquanto que numa neoplasia há aumento da ecogenicidade, com um padrão mais invasivo (Dietrich, 2013).

3.5.3 Importância da TC

Tanto a TC como a RM fornecem uma imagem com elevado detalhe na caracterização e localização das lesões orbitárias, pelo que substituem em larga escala a radiografia nesta área, uma vez que a radiografia é maioritariamente utilizada para a avaliação da estrutura óssea da órbita, não dispondo de um bom detalhe para os tecidos moles nela existentes, devido à superimposição de tecidos (Daniel & Mitchell, 1999 e Donaldson & Hartley, 2013). Devido ao detalhe que a técnica mostra em cortes transversais, a TC permite não só auxiliar no planeamento cirúrgico mas também na diferenciação de tumores, com base nos diferentes padrões de invasão. No entanto, o diagnóstico definitivo é determinado pela histopatologia, pelo que esta não deve ser substituída pela TC. Assim, esta técnica de imagiologia é utilizada normalmente antes da realização de biópsias ou excisões cirúrgicas (Maggs, 2003a).

A TC tem ainda possibilidade de reconstrução de imagens 3D, que é particularmente importante para avaliar não só traumas e deformações cranianas, mas também delimitar os bordos de uma massa, o que é muito útil na eleição do tratamento cirúrgico (Donaldson & Hartley, 2013 e Dorbandt, Joslyn& Hamor, 2016).

A aparência normal do globo ocular e da órbita numa imagem por TC é facilitada pela gordura retrobulbar, que proporciona um bom contraste (Daniel & Mitchell, 1999, Penninck *et al.*, 2001 e Donaldson & Hartley, 2013). A TC permite ter uma boa definição e delineamento dos limites ósseos da órbita dorsal, medial, ventral e lateral. Além disso, os músculos extraoculares também podem ser identificados. No entanto, o músculo elevador da pálpebra superior não se distingue do músculo recto dorsal (Donaldson & Hartley, 2013). Devido à gordura orbitária, também é possível observar a glândula zigomática caudolateralmente, o músculo pterigóide medial na área caudomedial da órbita e ainda o nervo óptico. Este aparece como uma estrutura oval em imagens transversas, ou como uma estrutura linear rodeado por gordura hipoatenuante nas outras posições (imagens oblíqua dorsal, oblíqua sagital) (Donaldson & Hartley, 2013 e Jesus, 2015). Além disso, também é visível o ligamento orbital como uma estrutura hiperatenuada. No globo ocular, o cristalino apresenta-se como uma estrutura oval pouco delineada, hiperdensa, e as câmaras anterior e vítrea como estruturas hipodensas, enquanto que o corpo ciliar e a câmara posterior não são visíveis (Jesus, 2015).

Quando existe inflamação orbitária, há um aumento da radiodensidade dos tecidos, o que na radiografia se traduz por uma redução do contraste, não permitindo diferenciar inflamação de neoplasia (Donaldson & Hartley, 2013). Na TC, uma delimitação das margens da lesão permite discriminar casos de neoplasia orbitária (Lederer *et al.*, 2015), sendo que as margens de uma lesão inflamatória têm maior delimitação (Donaldson & Hartley, 2013). Segundo Jesus (2015) e Lederer *et al.* (2015), as neoplasias orbitárias têm margens mais definidas do que as lesões inflamatórias. Isto ocorre porque a gordura orbitária providencia um contraste elevado com as estruturas subjacentes, delineando-as, e quando ocorre um atenuamento, como numa lesão inflamatória, as margens ficam menos nítidas (Lederer *et al.*, 2015). Além disso, a TC tem uma grande sensibilidade para identificar lise óssea, que é sugestiva de malignidade (Donaldson & Hartley, 2013 e Jesus, 2015). Segundo um estudo recente, o sinal mais frequente na TC em doenças inflamatórias foi a presença de uma imagem anormal da gordura extraconal (Lederer *et al.*, 2015).

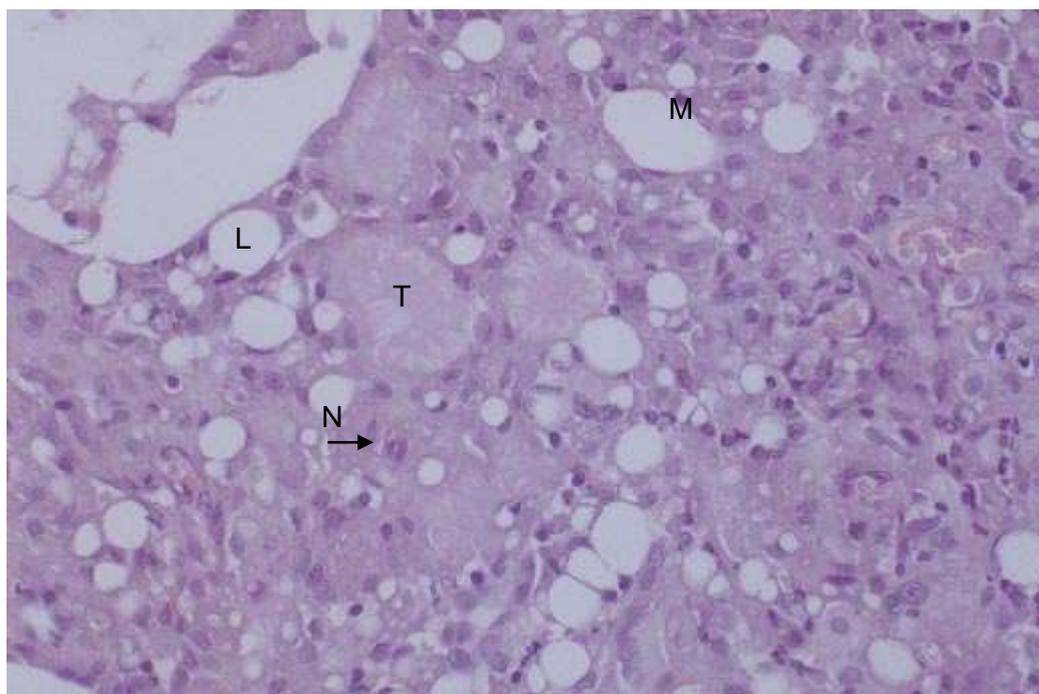
Na TC pode haver um envolvimento preseptal e anterior da órbita e por vezes dos músculos extraoculares e gordura orbitária, normalmente sem afetar o nervo óptico e tecido conjuntivo, bem como ossos da face. Através da radiografia, pode verificar-se também uma alteração a nível da gordura orbitária e dos músculos extraoculares, verificando-se uma massa com radiodensidade de tecido mole. Normalmente não há infiltração intracraniana (Guo & Wango, 2009).

3.5.4 Biópsia e posterior exame histopatológico

Em medicina veterinária, os xantomas perioculares são histopatologicamente similares aos xantomas cutâneos e à conjuntivite lipogranulomatosa (figura 12).

Além dos macrófagos espumosos podemos encontrar muitas células epiteliais degeneradas ou mesmo necróticas, e por vezes, hiperplasia das células calciformes. A lâmina própria apresenta uma infiltração inflamatória ligeira a moderada, na junção epitelial, sendo que as células inflamatórias são predominantemente linfócitos e neutrófilos. Na lâmina própria também se pode observar espaços preenchidos com lípidos revestidos por macrófagos achatados. A infiltração de células inflamatórias que circunda essas áreas variam de focos dispersos a infiltrações graves que alteram a arquitetura normal. O infiltrado inflamatório é composto por numerosos macrófagos e células gigantes com poucos linfócitos. O citoplasma dos linfócitos e das células gigantes também contém material que se presume ser lipídico (Read & Lucas, 2001 e Amor, 2014).

Figura 12 - Corte histopatológico de uma lesão de conjuntivite lipogranulomatosa, observando-se macrófagos, células gigantes de Touton e vacúolos opticamente vazios que correspondem a lípidos. Adaptado de Read & Lucas (2001).



Legenda: L – espaços intercelulares opticamente vazios correspondentes a lípidos; T – células gigantes de Touton; M – macrófagos; N – neutrófilo.

3.6. Diagnósticos diferenciais

No caso dos xantomas estarem relacionados com dislipidémias, devemos considerar os diagnósticos diferenciais de etiologias primárias ou secundárias de dislipidémias, em especial das hiperlipidémias, discutidos anteriormente.

Em Medicina Veterinária também se devem considerar como diagnósticos diferenciais outras massas retrobulbares, especialmente neoplasias, granulomas inflamatórios, celulite orbitária, pseudotumor e ainda conjuntivites lipogranulomatosas (Gross *et al.*, 2005).

Em gatos, um dos diagnósticos diferenciais mais importantes é a conjuntivite lipogranulomatosa, que em Humanos também se assemelha muito aos xantogranulomas, principalmente na histopatologia. A conjuntivite lipogranulomatosa nos gatos, apesar de histopatologicamente se assemelhar a um xantoma, não se estende profundamente na cavidade orbitária, mas localiza-se apenas na conjuntiva palpebral perto da margem (Maggs, 2003b e Read & Lucas, 2001).

Já a celulite orbitária corresponde a uma inflamação do tecido mole em resposta a um agente infeccioso penetrante, a um corpo estranho ou um foco inflamatório de tecidos adjacentes (abscessos nas raízes dentárias, por exemplo) (Wilcock, 2009). Miller (2003) refere ainda as infecções bacterianas de origem hematógena. Ao contrário dos abscessos orbitários, na celulite existe a presença de pouco exudado, ou mesmo nenhum, quando se drena cirurgicamente (Miller, 2003).

3.7. Tratamento

Caso as lesões estejam relacionadas com dislipidémias, deve-se tentar corrigir as causas (primárias ou secundárias), tal como referido anteriormente.

Nas conjuntivites lipogranulomatosas felinas é realizado um tratamento cirúrgico, no qual é realizado excisão das lesões (Read & Lucas, 2001 e Maggs, 2003b). A esta abordagem não estão referidas recidivas sendo por isso o tratamento cirurgico o método de eleição.

3.7.1. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é uma opção, apesar de nos xantomias cutâneos haver grande probabilidade de recidiva.

Há que ter em consideração ainda o tratamento de conjuntivites lipogranulomatosas, uma vez que provavelmente pode ser transposto para os xantomias retrobulbares. O tratamento é maioritariamente cirúrgico. É feita a excisão de material glandular e a ressecção dos lipogranulomas, através de uma aproximação conjuntival, com duas incisões paralelas à margem palpebral, com posterior sutura da ferida cirúrgica (Maggs, 2003b).

Em Medicina Veterinária pode ainda ser realizado também exenteração em caso de presença de massas, especialmente quando não se conseguem tratar com terapêuticas conservativas (Gelatt & Whitley, 2011, Miller, 2003 e Spiess & Pot, 2013).

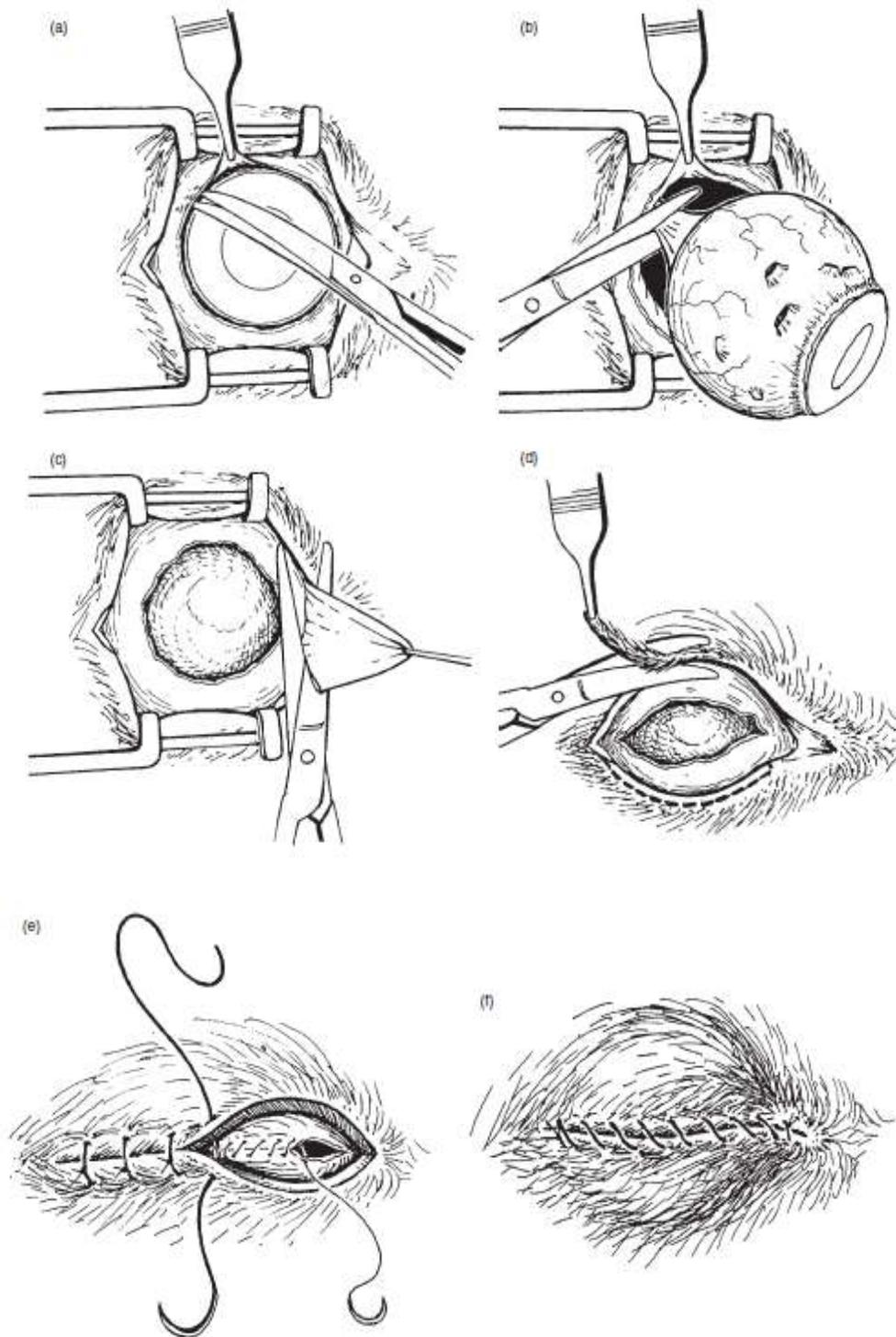
3.7.1.1. Exenteração

A exenteração é uma técnica cirúrgica que se refere à remoção do globo ocular e todos os componentes da órbita (Gelatt & Whitley, 2011, Miller, 2003 e Spiess & Pot, 2013). Em

alguns casos também pode ser removido o periósteo (Gelatt & Whitley, 2011). É utilizada em casos de infecção orbitária, neoplasias orbitárias e retrobulbares. Pode ser feita por duas aproximações, através de uma orbitotomia lateral no caso de massas orbitárias, para uma melhor exposição, ou transpalpebral (Miller, 2003 e Spiess & Pot, 2013).

O procedimento cirúrgico é muito similar à enucleação transpalpebral, exceto a disseção cirúrgica ao longo das paredes orbitárias, que é feita externamente aos músculos extraoculares (Gelatt & Whitley, 2011 e Caplan & Yu-Speight, 2013). Deve-se realizar uma incisão na pele com a forma de uma circunferência perto das margens orbitais. Posteriormente realiza-se a disseção dos tecidos mais profundos com uma tesoura de disseção romba. Realiza-se a incisão dos tendões medial e lateral e também dos músculos extraoculares na sua inserção junto à órbita. Como é uma técnica que causa uma hemorragia significativa, deve utilizar-se eletrocautério ou suturar-se os grandes vasos de modo a controlar a hemostase. Deve-se fazer também a excisão da glândula lacrimal. De seguida, continua-se a disseção até ao ápex da órbita, e idealmente realiza-se hemostase com pinças hemostáticas do tipo mosquito curvas antes da excisão completa. Por último, antes do encerramento, deve fazer-se lavagem da órbita com uma solução salina estéril (ex. NaCl 0,9%) e verificar que toda a lesão foi excisionada (Caplan & Yu-Speight, 2013). O uso de esferas de silicone ou metil-acrílico dentro da órbita após a exenteração pode reduzir a depressão que pode ser observada pós-cirurgicamente (Gelatt & Whitley, 2011). No caso de ser removido uma grande quantidade de tecido periocular, torna-se necessário reparar esse defeito através de um retalho axial de pele da zona auricular caudal (Miller, 2003 e Spiess & Pot, 2013).

Figura 13 - Técnica de enucleação e exenteração (Spiess & Pot, 2013).



3.7.1.2 Cuidados pós-operatórios à exenteração

Normalmente há edema pós-cirúrgico e contractura cicatricial, devido à excisão de grande quantidade de tecido orbitário (Gelatt & Whitley, 2011). A recuperação deve ser lenta e calma, prevenir vocalização, traumas a nível da cabeça e evitar que o animal esfregue ou arranhe a ferida cirúrgica. Assim, a colocação de um colar isabelino pode ser importante para evitar trauma e consequentemente risco de rotura da sutura (Caplan & Yu-Speight, 2013).

Devem ser administrados antibióticos sistémicos pós-operatórios, durante 5-7 dias e também pode ser feita a aplicação de gelo local no período pós-operatório, de modo a reduzir o edema (Gelatt & Whitley, 2011).

Do ponto de vista estético, no caso de não se suturar uma rede de prolene ao periostio do rim orbitário no fim da exenteração, resultará uma depressão cutânea que é bastante visível em cães e gatos com pêlo curto (Gelatt & Whitley, 2011).

3.7.1.3. Orbitotomia

A orbitotomia permite acesso ao interior da órbita com o globo ocular *in situ* (Gelatt & Whitley, 2011). Esta técnica tem sido utilizada para remover massas orbitárias e, ao mesmo tempo, preservar o globo ocular e a visão (Spiess & Pot, 2013). Está indicada na excisão de massas isoladas inflamatórias ou neoplásicas, biópsias, entre outras, tendo um prognóstico relativamente bom. No entanto, há que ter em consideração, quando ainda não existe um diagnóstico definitivo, que a maioria das neoplasias orbitárias são malignas e tendem a expandir irregularmente com margens pouco definidas (Gelatt & Whitley, 2011 e Spiess & Pot, 2013).

A orbitotomia pode ser realizada por diferentes acessos, lateral, dorsal, anterior e oral. O acesso dorsal, no qual há seção das inserções do músculo temporal, é o mais indicado para o acesso retrobulbar dorsal, no entanto é o menos utilizado. É feita uma incisão curva na pele, externamente à crista sagital e continuando ao longo da margem posterior do ligamento orbitário lateral. Posteriormente é realizada uma incisão no perióstio do osso frontal junto à crista sagital, e o músculo temporal é colocado caudalmente com a ajuda de um elevador de perióstio. Com este retalho de músculo, consegue-se visualizar a parede dorsal da órbita e os músculos retrobulbares. O encerramento da incisão cirúrgica começa com a reaposição do perióstio e, posteriormente, a sutura do tecido subcutâneo e da pele. Este acesso pode danificar porções do nervo palpebral (Gelatt & Whitley, 2011). Para haver um acesso adequado às áreas ventral e caudal da órbita, pode-se recorrer à orbitotomia lateral com resseção do arco zigomático (através de osteotomia) e ainda seção do ligamento orbitário (Spiess & Pot, 2013).

3.7.1.4. Cuidados pós-operatórios a seguir à orbitotomia

A recuperação e os cuidados pós-operatórios com o animal são os mesmos descritos na exenteração (ver 2.7.1.2).

As complicações pós-operatórias estão associadas à ocorrência de exoftalmia secundária ao edema ou hemorragia retrobulbar (Gelatt & Whitley, 2011 e Spiess & Pot, 2013). É recomendado a realização de tarsorrafia temporária até que a capacidade de encerramento da fenda palpebral esteja normalizada, uma vez que sem esta resposta pode desenvolver-se queratite de exposição e úlceras da córnea (Gelatt & Whitley, 2011).

3.8. Xantomas orbitários em medicina humana

Os xantomas orbitários descritos em medicina humana localizam-se geralmente fora da periórbita, sendo descritos como xantomas periórbitarios e por isso os quistos dermoides são um dos principais diagnósticos diferenciais (Kodsi & Valderrama, 2001).

Segundo Sivak-Callcott *et al.* (2006), a xantogranulomatose que envolve os tecidos orbitários e oculares é rara e pouco compreendida e, tal como os xantomas cutâneos, é diagnosticada histopatologicamente através da presença de macrófagos espumosos, células gigantes de Touton, bem como vários níveis de fibrose e por vezes necrose. É considerado, tal como os xantomas cutâneos, uma histiocitose de células não-Langerhans (histiocitose dos fagócitos do sistema mononuclear fagocitário, como macrófagos e células dendríticas) (Luz *et al.*, 2003).

Existem quatro síndromes, baseados em alterações sistémicas, que abrangem os xantogranulomas em adultos, incluindo o xantogranuloma orbitário em adulto (AOX), que é definido como uma lesão solitária sem quaisquer sinais sistémicos, o xantogranuloma periocular adulto associado a asma (AAPOX), o xantogranuloma necrobiótico (NBX) e ainda a doença de Erdheim-Chester (ECD) (Jakobiec *et al.*, 1993, Guo & Wang, 2009, Sivak-Callcott *et al.*, 2006 e Satchi *et al.*, 2014).

O NBX é a síndrome que mais frequentemente é descrita, seguida do ECD, AAPOX e por último a AOX. A síndrome AOX também está descrita como xantogranuloma juvenil da órbita quando ocorre na infância, que é uma doença histiocítica, auto-limitante, focal, subcutânea e sensível a corticosteróides (Rose *et al.*, 1991 e Sivak-Callcott *et al.*, 2006). Segundo Guo & Wang (2009), é a entidade menos comum.

O AAPOX é uma síndrome em que, para além da presença de asma, existem linfadenopatias e aumento nos níveis de IgG (policlonal) (Sivak-Callcott *et al.*, 2006 e Cavallazzi *et al.*, 2009). Estão presentes placas amareladas nas pálpebras e por vezes massas orbitárias. Pode-se ainda estender à gordura orbitária e aos músculos extraoculares, bem como à glândula lacrimal (Jakobiec *et al.*, 1993 e Guo & Wang 2009).

Os xantogranulomas presentes no AOX e no AAPOX são lesões limitadas às pálpebras e à órbita, sendo mais comum a presença de massas anteriores, pré septais e raramente podem apresentar-se no espaço intraconal (Hayden, Wilson & Rosenbaum, 2007).

Já o NBX é caracterizado pela presença de lesões subcutâneas nas pálpebras e na órbita anterior, mas também pode ocorrer noutras partes do corpo. Estas lesões têm uma grande probabilidade de ulcerar e fibrosar, ao contrário dos xantomas cutâneos descritos no capítulo anterior. Pode ocorrer também envolvimento de outros órgãos, mas normalmente são achados pós-morte. No entanto, podem estar associados a paraproteinémias e mielomas múltiplos (Sivak-Callcott *et al.*, 2006).

O ECD é uma condição idiopática, caracterizado por infiltração linfocitária e fibroesclerose da órbita e de órgãos internos, incluindo o mediastino, pericárdio, e ainda espaços pleural, perinefrético e retroperitoneal. Guo & Wang (2009) também referem a infiltração de órgãos, incluindo ainda o coração, pulmões e retroperitoneu. Além disso, ao contrário das outras síndromes, o xantogranuloma orbitário na ECD é normalmente difuso e pode levar à cegueira. Pode também ocorrer infiltração óssea. Normalmente, os tratamentos são ineficazes e pode ser fatal, devido principalmente à cardiomegalia, doença pulmonar e ainda insuficiência renal crónica (Jakobiec *et al.*, 1993, Sivak-Callcott *et al.*, 2006 e Guo & Wang, 2009).

Em Medicina Humana, quando estamos em presença de uma xantogranulomatose, as pálpebras mantêm-se intactas e as lesões não se estendem profundamente na órbita, nem no tecido conjuntivo que circunda o nervo óptico. Como tal, a capacidade visual não é afetada, sendo a ECD uma exceção, e a mobilidade ocular normalmente é preservada, exceto nos casos de envolvimento dos músculos extraoculares ou de exoftalmia (Guo & Wang, 2009 e Cavallazzi *et al.*, 2009). A córnea também pode ficar sujeita a queratoconjuntivite seca, caso a glândula lacrimal seja afetada. Quando existe um efeito de massa, devido a uma grande tumefação das pálpebras, pode haver diminuição do campo visual (Guo & Wang, 2009). Além das lesões granulomatosas, massas orbitárias ou das placas xantomatosas amareladas, podem-se verificar outras manifestações clínicas que incluem conjuntivite, perfuração da córnea, esclerite e uveíte (Papagoras *et al.*, 2010).

Os xantogranulomas periorbitais, em medicina humana, estão associados muitas vezes a alterações imunitárias, principalmente paraproteinémia monoclonal e, ocasionalmente, também surgem associados a mieloma múltiplo, linfoma non-Hodgkin, entre outras. A etiologia, bem como a patogénia não são totalmente conhecidas, mas pressupõe-se que certas paraproteínas funcionais sejam responsáveis por uma resposta imunológica anormal (Papagoras *et al.*, 2010).

Já as síndromes descritas em medicina humana, só ocasionalmente aparecem associadas a hiperlipidémias, estando mais frequentemente associadas a paraproteinémias, como um aumento da IgG monoclonal, por vezes com crioglobulinémia, contrariamente aos xantomas

cutâneos. Como referido anteriormente, tanto a etiologia como a patogenia não são totalmente conhecidas. No entanto, pensa-se que as imunoglobulinas plasmáticas reagem com os lípidos presentes nos tecidos, formando imunocomplexos que se depositam no tecido conjuntivo, provocando uma reação de corpo estranho e conseqüentemente o aparecimento de células gigantes e fagocitose por células histiocitárias (Rose *et al.*, 1991, Sivak-Callcott *et al.*, 2006, Guo & Wang, 2009 e Papagoras *et al.*, 2010). Segundo Cavallazzi *et al.* (2009), a acumulação de histiócitos não-Langerhans no tecido periorbitário também implica a ativação do sistema mononuclear fagocitário. Além disso, está presente um aumento dos níveis de IgG e por vezes a existência de linfadenopatias, o que indica uma alteração no sistema imunológico (Cavallazzi *et al.*, 2009).

A associação entre os xantogranulomas e doenças autoimunes, julga-se estar relacionada com uma disfunção das células T e, mais especificamente, um desarranjo dos linfócitos CD4+ T-helper (Bijlsma, van den Bosch, van Daele & Paridaens, 2011). Segundo Sivak-Callcott *et al.* (2006), o xantogranuloma orbitário está relacionado com o CD8+ citotóxico associado à célula T. Contudo, há também uma evidência da presença de células B, recorrendo a imunohistoquímica de um NBX, onde se verificou a presença de CD20 (Ho *et al.* 2007).

Papagoras *et al.* (2010) descreveu um caso de xantomatose periorcular num homem de 53 anos, cujas análises laboratoriais mostravam eosinofilia, bem como um aumento da velocidade de sedimentação de eritrócitos e da proteína C reativa. Além disso, também foi feita eletroforese, na qual se verificou hipergamaglobulinémia.

Guo & Wang (2009) referiram que pode ocorrer hipercolesterolemia e aumento da IgGs na presença de AAPOX, apesar de ser raro. Outro exame realizado foi a RMI, na qual se pode observar tumefação das pálpebras, aumento da espessura da mucosa dos seios nasais e ainda um contraste anormal dos músculos temporal, masséter e pterigóide, o que corresponde a uma infiltração devido a um processo inflamatório. Além disso, os sinais hipointensos podem estender-se à gordura orbital. O mesmo se verificou nos músculos extraoculares (Papagoras *et al.*, 2010 e Guo & Wang, 2009).

Em relação à histopatologia, em Medicina Humana, e nos diferentes síndromes, as células encontradas são as mesmas que no capítulo anterior, macrófagos espumosos e infiltrados de células gigantes de Touton. Quando as lesões xantomatosas orbitárias se localizam na pele, o infiltrado estende-se profundamente até ao tecido subcutâneo, atingindo também o músculo orbicular das pálpebras. As lesões não são circunscritas, especialmente quando existe concomitantemente células inflamatórias e fibroblastos. Também podem ser observados linfócitos, agregados ou difusos, e são mais abundantes quando estamos na presença da síndrome AAPOX. A necrose foi verificada predominantemente nos casos de NBX, observando-se áreas de necrose rodeadas por histiócitos epiteliais dispostos em paliçada (Sivak-Callcott *et al.*, 2006).

Os diagnósticos diferenciais são amplos e, em medicina humana, devem incluir-se não só a subcategorias de xantogranulomas e de outras doenças histiocitárias (Cavallazzi *et al.*, 2009), como também outras entidades que envolvam as pálpebras e os tecidos orbitais, tais como histiócitos de Langerhans, doença de Rosai-Dorfman, histiocitoma fibroso maligno, tumor miofibroblástico das órbitas, mieloma múltiplo e linfoma. A histiocitose de Langerhans é uma histiocitose I, ao invés do xantogranuloma, que se caracteriza por ser uma doença idiopática com proliferação de células de Langerhans, como eosinófilos maduros.

Além disso, devem ser incluídas outras massas retrobulbares com diferentes graus de malignidade e sarcoidose (Cavallazzi *et al.*, 2009). Em relação aos linfomas que podem estar presentes na órbita, estes podem ser espontâneos ou devido a um linfoma sistêmico. Estas lesões podem provocar exoftalmia, unilateral e indolor, ou podem manifestar-se apenas como um espessamento correspondendo a placas alaranjadas na conjuntiva (Guo & Wang, 2009).

Em Medicina Humana, mais uma vez, o tratamento é empírico devido à raridade destas lesões (Cavallazzi *et al.*, 2009 e Papagoras *et al.*, 2010). Num estudo retrospectivo realizado por Sivak-Callcott *et al.* (2006), existiram vários tipos de tratamento, desde cirurgia, administração de corticosteróides e/ou agentes quimioterápicos, radiação e ainda combinação das diferentes técnicas. A cirurgia, quando isolada, para a exérese do xantogranuloma, apenas foi eficaz em 75% dos casos de AAPOX e num caso de NBX, enquanto que a administração de corticosteróides teve um efeito benéfico em apenas alguns casos de AAPOX, 33% de NBX e 29% de ECD (Sivak-Callcott *et al.*, 2006). Além disso, normalmente surgiram recorrências pós-cirúrgicas num espaço de 6 a 12 meses (Guo & Wang, 2009). Nos casos de administração de outros agentes imunossupressores, apenas em 60% foi benéfico o seu uso, principalmente da ciclosporina e da ciclofosfamida. Em alguns casos o uso de ciclofosfamida, melfalan, clorambucil, vincristina, interferão, etoposide, metotraexato, etanercept, gamaglobulina, clofazimina e ainda a doxorubicina também levaram a uma melhoria. Papagoras *et al.* (2010) também descreveram o uso de corticosteróides locais e radioterapia bem como o uso de corticosteróides sistêmicos associados a agentes quimioterápicos, caso a resposta à terapêutica anterior não seja favorável. Muitas vezes a excisão cirúrgica leva a recorrências (Papagoras *et al.*, 2010). No entanto, na AOX e na AOAPX, a resposta clínica a corticoesteróides sistêmicos é parcial, uma vez que estão reportados casos de recorrência dos sinais clínicos aquando do desmame da corticoterapia (Cavallazzi *et al.* 2009). Guo & Wang (2009) referem os mesmos métodos de tratamento.

Em relação à radioterapia, esta foi eficaz em 67% dos casos de NBX (Sivak-Callcott *et al.*, 2006). Guo & Wang (2009) referem ainda que a radioterapia associada a prednisolona sistêmica e clorambucil podem ser eficazes no tratamento de NBX, exceto se as lesões forem extensas e bastante infiltrativas/destrutivas.

Os agentes quimioterápicos utilizados em ECD podem ser a ciclofosfamida, doxorrubicina e a vincristina, associados ou não a corticoesteróides e ainda radioterapia. Em relação ao interferão α , tem sido utilizado na redução da exoftalmia e no controlo de manifestações sistémicas (Guo & Wang, 2009).

Em relação à administração de corticoesteróides intralesionais, foi feito um estudo retrospectivo, em que o tratamento consistia em administração intralesional de triancionolona acetonida (40mg/ml), em pacientes com NBX e AOX. As administrações foram subcutâneas no tecido orbitário anterior que continha as lesões, num intervalo de 1-6 meses entre administrações, até não serem palpáveis nódulos. Todos os pacientes responderam ao tratamento, diminuindo o tamanho dos nódulos, a tumefação e a descoloração. No entanto, a administração periocular de corticoesteróides pode ser complicada pela oclusão das artérias retinal central e oftálmica, devido a embolia. Outras complicações locais são a necrose, o glaucoma persistente e a atrofia da gordura subcutânea. Neste estudo, não ocorreu nenhuma destas complicações (Elneret *et al.*, 2005).

Outra opção para o tratamento dos xantogranulomas, usada em medicina humana, é o metotraexato (PO), que normalmente é usado no tratamento da artrite reumatoide. O metotraexato é um inibidor competitivo da dihidrofolate redutase e é um agente citotóxico, usado principalmente em condições de malignidade. A inibição da dihidrofolate redutase e subsequente a síntese de ADN é o mecanismo na base da terapia de neoplasias. No entanto, uma dose baixa de metotraexato promove um efeito anti-inflamatório. Tem sido sugerido que aumenta a libertação de adenosina, resultando numa produção de citocinas reduzida, o que parece ser importante na terapêutica dos xantogranulomas (Cavallazzi *et al.*, 2009 e Hayden, Wilson & Rosenbaum, 2007). Os efeitos adversos mais comuns desta terapêutica são a fadiga e as náuseas. No entanto, o metotraexato é uma alternativa às administrações locais de corticoesteróides e têm sido obtidos bons resultados, principalmente em casos de AOX (Hayden, Wilson & Rosenbaum, 2007).

Também foi utilizado rituximabe em pacientes com AOX e AAPOX, tendo estes exibido uma remissão completa dos sintomas, após uma terapêutica inicial com metotraexato e corticoesteróides, cuja resposta foi apenas moderada (Satchiet *et al.*, 2014).

Apesar de limitado devido à raridade da ocorrência de xantogranulomatose, foi feito um estudo retrospectivo que avaliou a eficácia do uso combinado da azatioprina e da prednisona como tratamento. Visto a xantogranulomatose estar associada a doenças imunes, o tratamento dos xantogranulomas orbitários e perioculares deve ser direcionado às células T e também B. A azatioprina é um dos agentes imunossupressores com efeitos nas células T e B, daí vários autores acreditarem na sua eficácia terapêutica. A combinação com prednisona e azatioprina consistiu numa dose elevada de prednisona (0,5-1mg/kg/dia) e de azatioprina (1-2 mg/kg/dia). Após resolução dos sinais inflamatórios, a prednisona foi reduzida para um total de 10 mg/dia ou menos e, secundariamente, a azatioprina também

foi reduzida para a mínima dose efetiva ou descontinuada, se a duração do tratamento fosse superior a um ano. Os efeitos secundários da azatioprina são sobretudo náuseas, desconforto gastrointestinal e trombocitopénia. No estudo, dos 5 pacientes tratados com azatioprina e prednisona, dois estabilizaram e três apresentaram uma total regressão dos sintomas. No total de 7 pacientes, os restantes 2 tiveram que descontinuar o tratamento com a azatioprina devido aos efeitos secundários. Desses dois, um continuou o tratamento associando a ciclosporina à prednisona, sendo que o xantogranuloma progrediu, ao contrário do segundo, que continuou o tratamento com ciclofosfamida, tendo o xantogranuloma regredido (Bijlsma, van den Bosch, van Daele & Paridaens, 2011).

Em medicina humana, e em especial quando se trata de um caso de AOX, está indicado fazer excisão cirúrgica.

Chuka & Darlinton (2012) descreveram um caso em que foi feita orbitotomia superior bilateral e excisão cirúrgica do xantogranuloma. Além disso, foi feita exploração cirúrgica, sendo concluído que havia ausência de infiltração ou erosão óssea ou de qualquer outro tecido orbitário. Estes autores defendem que, no caso de haver risco de lesão dos tecidos adjacentes, é preferível que a excisão seja parcial e não total, o que aconteceu no caso descrito. Assim, foi feita uma excisão parcial da massa e não houve registo de recorrência 40 meses após a cirurgia (Chuka & Darlinton, 2012).

CAPÍTULO III – RELATO DE CASO CLÍNICO

4.OBJECTIVO

Este estudo relata um caso clínico assistido durante o período de estágio curricular e tem o objetivo de divulgar esta forma atípica de xantoma, ou seja retrobulbar.

Outro objectivo é tentar compreender mais sobre estas lesões raras de modo a tornar mais fácil o seu diagnóstico e acrescentar mais uma patologia possível aos diagnósticos diferenciais de massa retrobulbar.

5. MATERIAIS E MÉTODOS - RELATO DE CASO CLÍNICO

5.1. Primeira consulta

5.1.1. História clínica

A Branquinha, um felídeo fêmea esterilizado, com 14 anos de idade, de raça Europeu Comum, com pelagem branca, foi apresentado à consulta de oftalmologia dia 16 de Março de 2015, referenciado com história de lacrimejo, hiperémia periocular do olho direito (OD) (figura 14 e 15) e exoftalmia, que persistia há cerca de 2 semanas mas que melhorava após a administração oral de corticosteroides em dose anti-inflamatória. Já tinha sido anteriormente tratada com Fucithalmic® BID no OD, mas sem sucesso. Relativamente ao historial médico da Branquinha, esta tinha apresentado uma conjuntivite no olho esquerdo (OS) há 10 anos atrás, que respondeu a tratamento tópico com Cloranfenicol em colírio TID durante 15 dias, não tendo mais nenhum antecedente médico.

A Branquinha co-habitava com um cão e vários gatos num ambiente *indoor*, tendo estes as desparasitações externa e interna em dia e correto protocolo de vacinação atualizado.

5.1.2. Exame oftalmológico

Na primeira consulta, a Branquinha apresentava-se em bom estado geral, não revelando o exame físico alterações dignas de registo.

No exame dos anexos oculares e globo, detetou-se exoftalmia moderada do OD (figura 14 e 15), diminuição marcada da retropulsão e ainda ligeira quemose, hiperémia e congestão conjuntival bulbar e palpebral moderada. O OS apresentava-se sem alterações. O exame neuro-oftálmico apresentava-se normal com resposta de ameaça e reflexos pupilares, palpebral e de encadeamento positivos em ambos os olhos (OU).

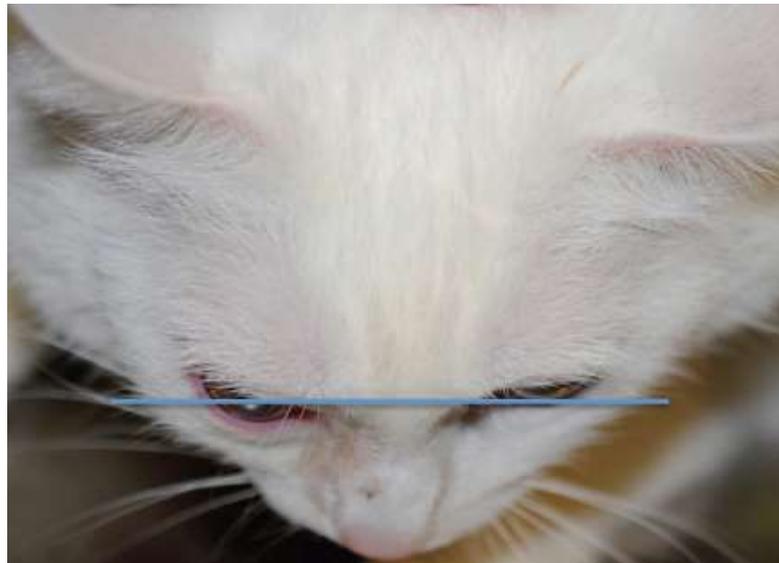
O exame do segmento anterior e fundoscopia apresentavam-se igualmente dentro dos limites fisiológicos.

A pressão intraocular medida com Tonovet® encontrava-se aumentada no OD e normal no OS, com valores de 38 mmHg e 20 mmHg, respetivamente.

Figura 14 - Fotografia do felídeo na primeira consulta, no exame à distância, onde se pode observar lacrimejo, ligeiro blefarospasmo e hiperemia da margem palpebral superior e inferior. Fotografia cedida pela Dra. Cristina Seruca.



Figura 15 - Fotografia num plano dorsal, no exame à distância, onde se pode observar exoftalmia do OD. Fotografia cedida pela Dra. Cristina Seruca.



5.1.3. Exames complementares de diagnóstico

Foi recomendado como primeira abordagem a realização de hemograma, bioquímica sérica, proteinograma e ecografia ocular.

5.1.3.1. Hemograma, bioquímica sérica e proteinograma

Os resultados encontravam-se dentro dos valores de referência.

5.1.3.2. Ecografia ocular

A ecografia ocular foi realizada com o ecógrafo do modelo Mylab30, com uma sonda convexa de 8 MHz. Foi possível visualizar imagens compatíveis com uma massa retrobulbar hipoeecogénica a isoecogénica, de textura heterogénica de margens pouco definidas. Tendo em conta estes achados recomendou-se realizar citologia por aspiração com agulha fina ecoguiada da massa retrobulbar e cultura e antibiograma.

5.1.3.3. Citologia

Na citologia retrobulbar, realizada após PAAF ecoguiada, foi possível observar amostras moderadamente celulares, sendo a célula predominante o neutrófilo, com núcleo hipersegmentado, e macrófagos, cujos bordos eram indistintos, com citoplasma abundante e vacuolizado e núcleos de 1 a 2 nucléolos proeminentes. Verificou-se ainda a presença de células compatíveis com inflamação piogranulomatosa crónica. Visualizaram-se também algumas células mesenquimatosas atípicas, com margens indistintas, citoplasma basófilo, núcleo alongado e nucléolos proeminentes, bem como algumas binucleadas. A amostra foi compatível com uma inflamação piogranulomatosa crónica com células mesenquimatosas atípicas. No entanto, os neutrófilos não apresentavam degenerescência e não estavam presentes bactérias, não se podendo excluir a possibilidade de neoplasia.

Foi realizado ainda cultura e antibiograma, nos quais não se detetou crescimento de bactérias ou fungos.

5.1.4. Diagnósticos diferenciais

Com base no exame oftalmológico e restantes exames complementares chegou-se ao diagnóstico oftalmológico de massa retrobulbar intraconal no OD. Os diagnósticos diferenciais mais prováveis seriam então inflamação (granuloma inflamatório) ou pseudotumor, não se podendo excluir a possibilidade de neoplasia.

5.1.5. Exames complementares de diagnóstico

Tendo em conta os diagnósticos diferenciais recomendou-se realizar TC de corpo inteiro e biópsia guiada por tomografia da massa retrobulbar do OD. Devido a restrições económicas os donos rejeitaram a possibilidade de realização desses exames.

5.1.6. Tratamento

Recomendou-se o Trusopt Colírio® 1 gota 3 vezes ao dia no OD, Vidisic gel® 4 vezes ao dia no OD e Medrol 4 mg® (metilprednisolona), um comprimido PO a cada 12 horas, até à consulta seguinte.

5.2. Consulta de revisão

Uma semana após a primeira consulta foi realizada uma consulta de revisão e, segundo os tutores, a Branquinha apresentava melhorias significativas do olho direito, não apresentando qualquer alteração no estado geral ou comportamento.

O exame oftalmológico revelou resolução quase completa da exoftalmia e hiperémia conjuntival. Pressão intra-ocular de 16 e 18 mmHg no OD e OS, respetivamente.

5.2.1. Tratamento

Foi prescrito novamente Trusopt Colírio® 1 gota 3 vezes ao dia no OD, Vidisic gel®, uma aplicação 4 vezes por dia no OD e Medrol 4mg®, um comprimido PO, a cada 12 horas, durante 8 dias e posteriormente um comprimido a cada 24 horas até à consulta seguinte.

5.3. Consulta de revisão

Tres semanas após a primeira consulta foi realizada uma consulta de revisão e, segundo os tutores, a Branquinha continuava muito melhor o olho direito, não apresentando qualquer alteração no estado geral ou comportamento.

O exame oftalmológico revelou exoftalmia mínima e diminuição da retropulsão do OD. Não se detetaram sinais de inflamação intra ou periocular do OD. Pressão intra-ocular de 15 e 17 mmHg no OD e OS, respetivamente.

5.3.1. Tratamento

Foi prescrito novamente Trusopt Colírio® 1 gota 3 vezes ao dia no OD, Vidisic gel®, uma aplicação 4 vezes por dia no OD e Medrol 4mg®, um comprimido PO, a cada 24 horas, até à próxima revisão.

5.4. Consulta de revisão

Devido a problemas de saúde dos tutores, estes decidiram ser seguidos pelo veterinário referenciador. Durante este período, após tentativa de redução da dose de metilprednisolona, verificou-se agravamento significativo do quadro clínico. Iniciou-se terapia alternada com clorambucil (2 mg a cada 48 horas) assim como ciclosporina 7-10 mg/kg SID PO verificando-se igualmente agravamento do quadro clínico.

Foi realizada uma nova consulta de oftalmologia apenas dia 15 de Setembro de 2015 e a Branquinha apresentava-se ainda em tratamento com Medrol 4mg®, BID PO e Vidisic gel®

TID, não apresentou melhoras significativas e não tendo sido cumprida correctamente a medicação prescrita.

O exame neuro-oftálmico encontrava-se normal bilateralmente. O exame dos anexos oculares não apresentava alterações em relação à primeira consulta, apresentando exoftalmia moderada do OD, diminuição marcada da retropulsão, hiperémia e congestão conjuntival moderada do OD. O OS encontrava-se normal.

No exame com o biomicroscópio, detetou-se edema ligeiro da córnea axial e uma bolha subepitelial axial com 2 mm de diâmetro no OD. O teste de fluoresceína, revelou erosão corneana axial ligeira do OD. Estes achados eram consistentes com início de queratite por exposição secundária à exoftalmia causada pela massa retrobulbar do OD.

5.4.1. Tratamento

Recomendou-se a manutenção do tratamento por mais 8 dias e posteriormente a diminuição do Medrol 4mg® para um comprimido a cada 24 horas e revisão em 15 dias, bem como a realização de hemograma, bioquímicas séricas, TC de corpo inteiro e biópsia da massa retrobulbar.

5.4.1. Exames complementares de diagnóstico

5.4.1.1 Análises Laboratoriais

Os valores presentes no hemograma encontravam-se normais, excepto uma ligeira leucopénia de $4,19 \cdot 10^3$ uL ($5,50-19,50 \cdot 10^3$ uL), com uma linfopénia de $0,27 \cdot 10^3$ /uL ($0,73-7,86 \cdot 10^3$ /uL). Já as bioquímicas séricas, apresentavam alterações na glucose e na creatinina, cujos valores se encontravam elevados, 191 mg/dl (61-103 mg/dl) e 2,3 mg/dl (0.9-1.9 mg/dl), respectivamente (Anexo 1).

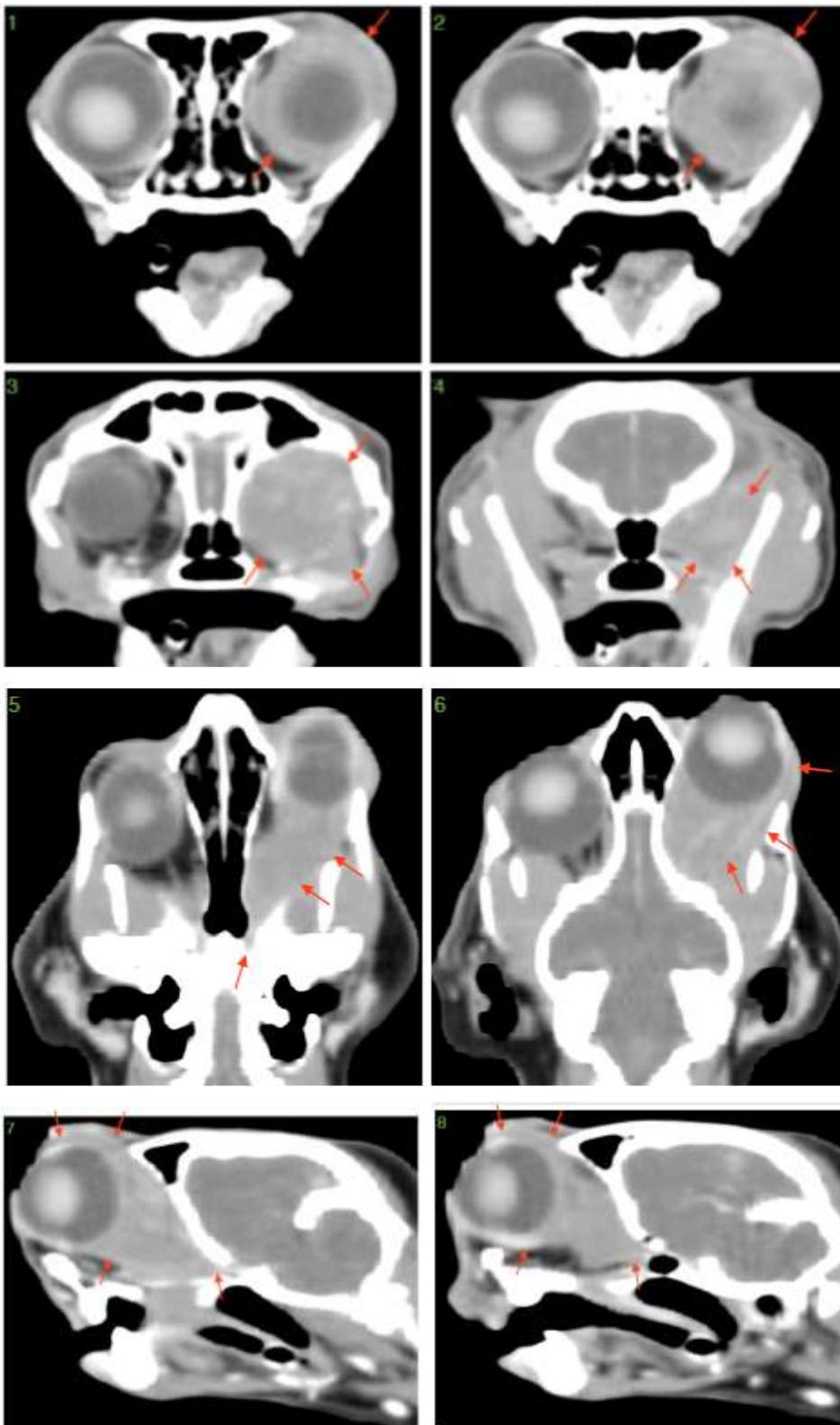
5.4.1.2. TC

Recomendou-se novamente a realização de TC de corpo inteiro, mas os tutores decidiram a realização da TC apenas ao crânio, bem como uma biópsia retrobulbar por punção guiada por TC.

Foi realizada a TC ao crânio primeiro sem contraste e posteriormente com contraste endovenoso. Nas imagens obtidas foi possível observar que o espaço retrobulbar se encontrava totalmente ocupado por uma estrutura cónica heterogénea, isodensa e moderadamente hiperatenuante, com cerca de 42 mm de comprimento e 18 mm de espessura na base periorbital, que se estendia desde o bordo conjuntival rostral (figura 16.1 e 16.2) até ao forâmen óptico, envolvendo o cone ocular (figura 16.7 e 16.8). A sua aparência inespecífica mostrou-se compatível quer com neoplasia, quer como com lesão inflamatória crónica vascularizada. No entanto, observou-se que as câmaras do globo ocular apresentavam uma aparência regular. A glândula salivar zigomática encontrava-se

deformada e desviada ventrolateralmente, mas não parecia estar envolvida na lesão (figura 16.3). Caudalmente, o tecido adiposo retrobulbar, os músculos pterigóides e o músculo temporal estavam parcialmente heterogêneos, não sendo possível diferenciar completamente entre deformação pelo efeito de massa ou invasão da lesão (figura 16.4, 16.5 e 16.6). Apesar de atingir o limiar do forâmen óptico, não se observaram sinais de invasão do encéfalo. Os linfonodos regionais também tinham aparência e dimensões regulares, não se observando linfadenopatia regional.

Figura 16 - Tomografia Computorizada realizada em Outubro de 2015 ao felídeo Branquinha



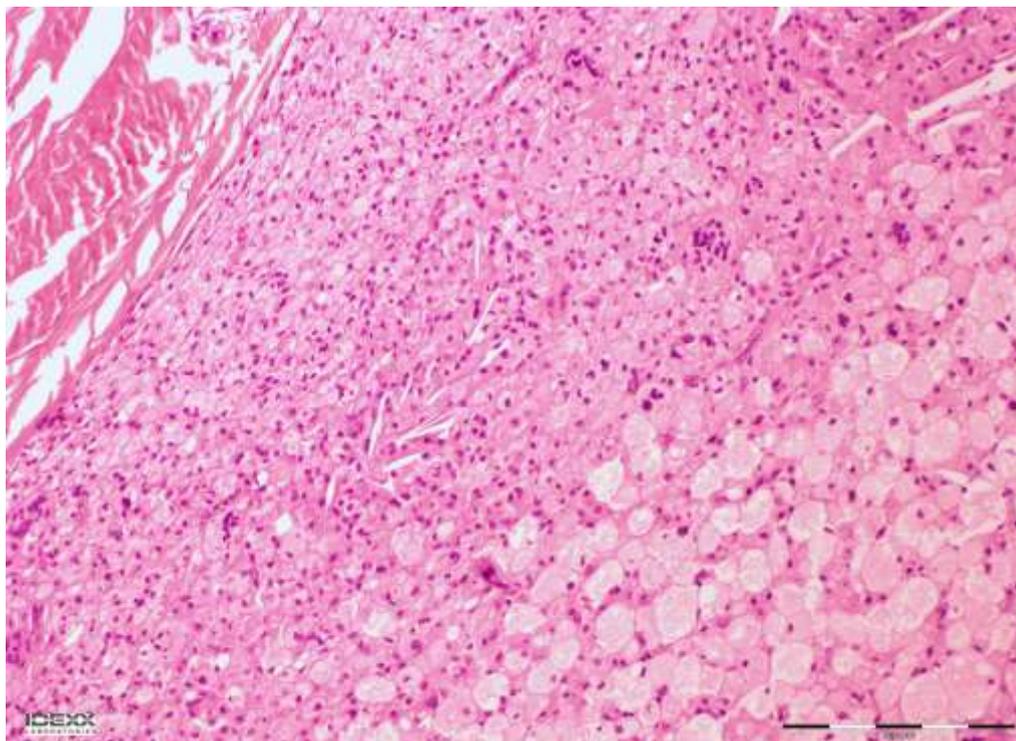
5.4.1.3 Biópsia retrobulbar

A aparência macroscópica dos quatro fragmentos enviados apresentava-se de cor bege clara e friáveis, de cerca de 0,3 a 1 cm de diâmetro máximo. Histologicamente, um dos fragmentos aparecia parcialmente coberto por epitélio estratificado não queratinizado, suportado por um estroma fibrovascular denso, consistente com conjuntiva. Os outros fragmentos consistiam exclusivamente de um infiltrado composto por macrófagos epitelióides e células gigantes multinucleadas, com o citoplasma marcadamente vacuolizado e abundante. Também se observaram espaços claros, multifocais, no citoplasma destas células (colesterol) e também numerosos espaços claros extracelulares (lípidos). Verificaram-se áreas multifocais de necrose nestes fragmentos, com alguns macrófagos que circundavam as zonas de necrose. Estes macrófagos continham hemossiderina no citoplasma, que é compatível com hemorragia crónica. Observou-se, mas em menor número, neutrófilos intercalados com as células descritas.

Resumidamente, o exame microscópico revelou uma inflamação do tipo granulomatosa com depósitos abundantes de lípidos, intra e extracelulares. As características histológicas eram sugestivas de um xantoma.

Também foi realizada uma coloração de Ziehl-Neelsen nos fragmentos, mas não revelou qualquer presença de bactérias álcool-ácido resistentes nas secções examinadas.

Figura 17 - Imagem do corte histopatológico da massa retrobulbar obtida por biópsia. Fotografia cedida pela Dra. Carolina Naranjo.



5.4.2. Diagnósticos diferenciais

Após a realização da biópsia os diagnósticos diferenciais foram conjuntivite lipogranulomatosa crónica/difusa e xantoma. No entanto, apesar de histopatologicamente ser muito semelhantes, a conjuntivite lipogranulomatosa caracteristicamente localiza-se na conjuntiva palpebral e margens palpebrais, não se estendendo na órbita.

5.5. Consulta de revisão

Cerca de 30 dias depois, a Branquinha apresentava-se clinicamente pior, com exoftalmia marcada, espessamento marcado do conjuntiva bulbar, lagoftalmia moderada e queratite ulcerativa severa por exposição. Foram discutidos os resultados dos exames complementares, pelo que foi recomendado realizar tratamento cirurgico (figura 17).

No último exame oftalmológico pré-cirurgico, a Branquinha apresentava agravamento progressivo do quadro clínico.

O exame neuro-oftálmico revelava uma diminuição marcada da resposta de ameaça, assim como diminuição do reflexo pupilar direto e indireto do OD. Observou-se exoftalmia muito marcada do OD (figura 17), ausência completa de retropulsão e hiperémia (figura 17) e congestão conjuntival (bulbar e palpebral) marcadas do OD.

Detetou-se lagoftalmia marcada, edema de córnea difuso dos quadrante dorsais, neovascularização superficial difusa, ulceração superficial e erosão difusa e xeroftalmia. . A PIO encontrava-se aumentada no OD com valores de 44 mmHg. O efeito tyndall era positivo ligeiro (+1) no OD. Os achados clinicos, eram consistentes com xeroftalmia e queratite ulcerativa por exposição secundária a lagoftalmia/exoftalmia causada pela massa retrobulbar, glaucoma secundário e uveite anterior do OD.

Tendo em conta o prognóstico reservado tanto a nível visual como a nível do globo ocular e ausência de resposta a tratamento médico com corticosteroides ou imunossupressores, recomendou-se realizar tratamento cirúrgico, nomeadamente exenteração.

Figura 18 - Fotografias cedidas pela Dra. Cristina Seruca da consulta de revisão pré-cirúrgica do felídeo Branquinha



5.5.1. Exames complementares

Tendo em conta os resultados das bioquímicas realizadas anteriormente, sugeriu-se a repetição destas antes da realização da cirurgia. Todos os parâmetros se encontraram dentro dos valores de referência, incluindo aqueles alterados nas análises anteriores.

5.5.2. Tratamento cirúrgico

Foi realizada a exenteração do OD.

5.5.2.1. Anestesia

Foi realizada uma avaliação pré-anestésica, que incluía exame físico completo e análises sanguíneas (hemograma e bioquímica sérica). Ao exame físico, foi detetado um sopro grau II em IV, sem que existissem sinais clínicos indicativos de descompensação cardiovascular. Quanto às análises sanguíneas, incluindo hemograma e bioquímica sérica, não apresentaram alterações.

Realizada a avaliação pré-anestésica, o paciente foi classificado segundo a *American Society of Anesthesiologists* (ASA) como paciente de risco anestésico ligeiro – ASA II.

Como pré-medicação foi administrado por via endovenosa 30 µg/kg de medetomidina e 0,3 mg/kg de metadona. Cerca de 15 minutos após administração da pré-medicação, foi induzido o plano anestésico, usando propofol (1,5 mg/kg) e, após aplicação intra-laringea de lidocaína a 2%, procedeu-se à intubação endotraqueal (número 4).

A via respiratória foi conectada a um circuito de *Bain* com fração inspiratória de oxigênio (FiO₂) a 100%, com um fluxo médio de 1.5 l/min. A manutenção do plano anestésico foi conseguida com sevoflurano (variações entre 1,8 a 2 %), adicionando bólus de fentanil (5 ug/kg) sempre que necessário.

Na monitorização anestésica foram avaliados o eletrocardiograma, a frequência cardíaca, a saturação parcial de oxigênio, a fração expirada e inspirada de dióxido de carbono, a frequência respiratória, as pressões arteriais (obtidas por método indireto) e a temperatura. Todos estes parâmetros indicados foram observados a cada 10 minutos.

Para que os parâmetros respiratórios fossem mais facilmente controláveis, foi realizada ventilação mecânica por volume, utilizando 8 ml/kg.

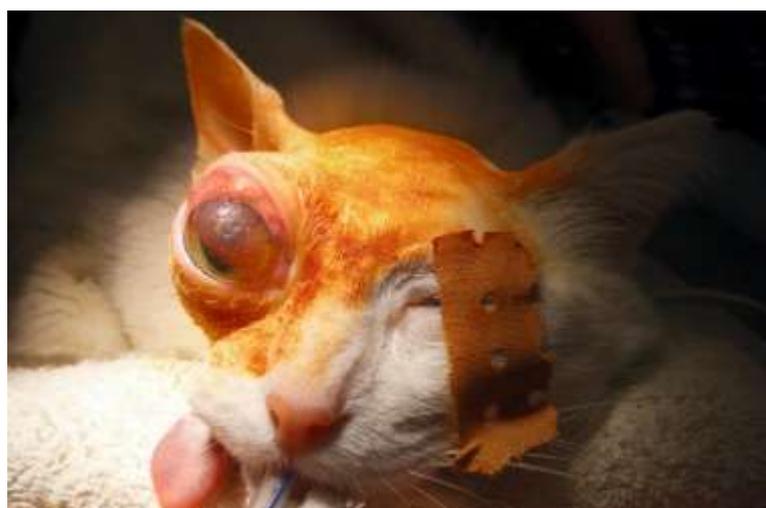
Quanto à fluidoterapia, foi utilizado NaCl 0,9%, com taxas entre os 3 e os 5 ml/kg por hora.

Todo o procedimento anestésico decorreu sem grandes oscilações.

5.5.2.2. Execução da técnica cirúrgica

Após a realização de um novo exame oftálmico completo, sedação e indução anestésica, foi feita a tricotomia periocular na sala de preparação, abrangendo também a área temporal. Os pêlos foram aspirados e ainda se utilizaram fitas adesivas para conseguir retirar do campo cirúrgico pêlos soltos. Posteriormente, fez-se uma desinfecção local com betadine, bem como lavagens oculares com betadine diluído na proporção de 1/20 (Figura 18). No olho esquerdo foi aplicada lágrima artificial e a fissura palpebral foi encerrada a ajuda de um adesivo para evitar queratite por exposição durante o período anestésico (Figura 18).

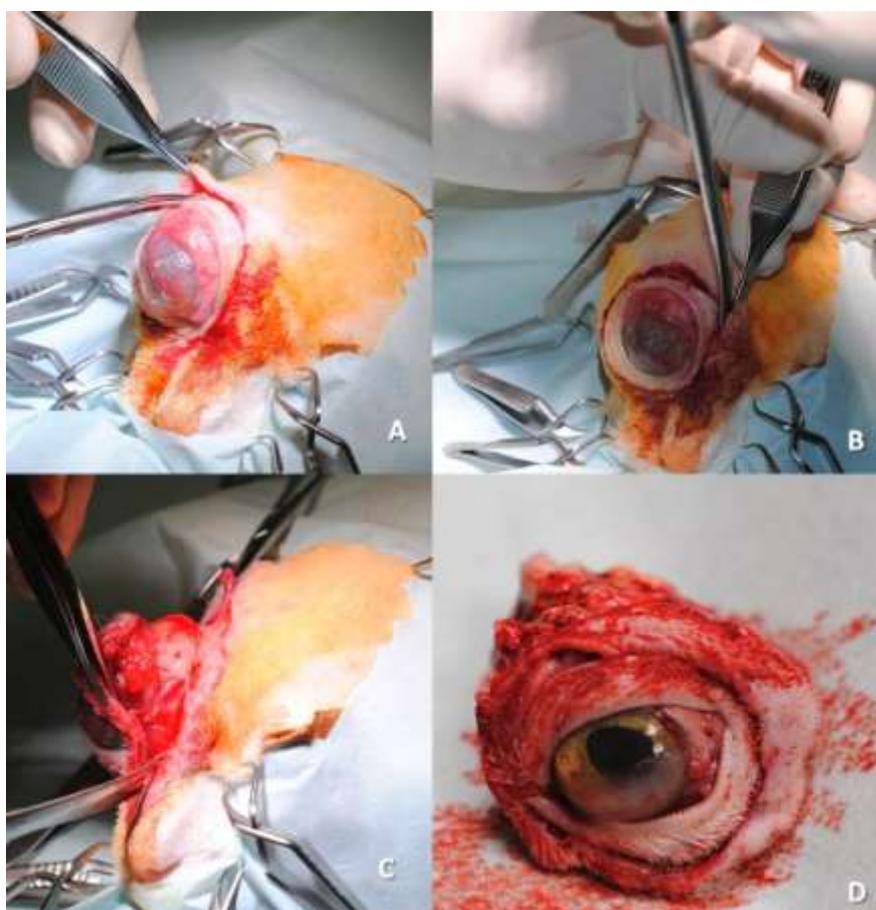
Figura 19 - Felídeo após tricotomia e desinfecção



No bloco operatório, após lavagem asséptica do cirurgião e ajudante de cirurgião e preparação do campo operatório, iniciou o procedimento cirúrgico. A técnica de exenteração realizou-se através de um acesso transpalpebral, e iniciou-se por uma incisão cutânea com bisturi nº 15, em forma de circunferência, ao nível do bordo orbitário (figura

19A, 19B), a 1.5 cm aproximadamente da margem palpebral. Posteriormente, realizou-se a disseção caudal, com uma tesoura de disseção romba (tesoura de Metzenbaum), através do músculo orbicular das pálpebras e ao longo da fáscia orbitária fáscia, prosseguindo caudalmente até ao nervo óptico, de forma a remover todos os anexos oculares, globo e tecidos orbitários numa peça unica. Para tal, fez-se uma incisão dos tendões medial e lateral e também dos músculos extraoculares na sua inserção junto à órbita (Figura 19C). Os tecidos encontravam-se bastante alterados, pelo que a distinção das estruturas oculares não se realizou com facilidade. Utilizaram-se compressas e pinças mosquito para o controlo da hemostase.

Figura 20 - Exenteração propriamente dita, com remoção do olho e de todos os anexos oculares. Fotografias cedidas pela Dra. Cristina Seruca.



Foram ainda realizadas lavagens na órbita com NaCl 0,9% e colocou-se Spongostan® (figura 20 E, 20 F) para ajudar na hemostase.

Foi suturada uma rede de prolene (figura 21J, 21M), para evitar depressão cutânea pós cirúrgica na zona da orbitária. A rede foi suturada com *Monosyn* 4/0. Para o encerramento da ferida cirúrgica realizou-se um retalho axial de pele a partir da zona axial caudal ou retalho temporal (figuras 20G, 20H, 21L). Para realizar o retalho de pele fez-se uma incisão

cranial e outra caudal, perpendicular ao eixo maior da face (se visto lateralmente) e estendendo-se até à margem dorsomedial da orbita, de modo a que o pedículo de retalho se encontrasse junto ao bordo auricular. A rotação do pedículo é feita até ao defeito. Posteriormente suturou-se o tecido subcutâneo através de suturas simples em pontos de maior tensão e sutura continua feita em duas secções com *Monosyn 4/0* e a pele com pontos simples com *Dafilon 4/0* (figura 22).

Figura 21 - Colocação do spongostan® e início da realização do retalho axial de pele. Fotografias cedidas pela Dra. Cristina Seruca.

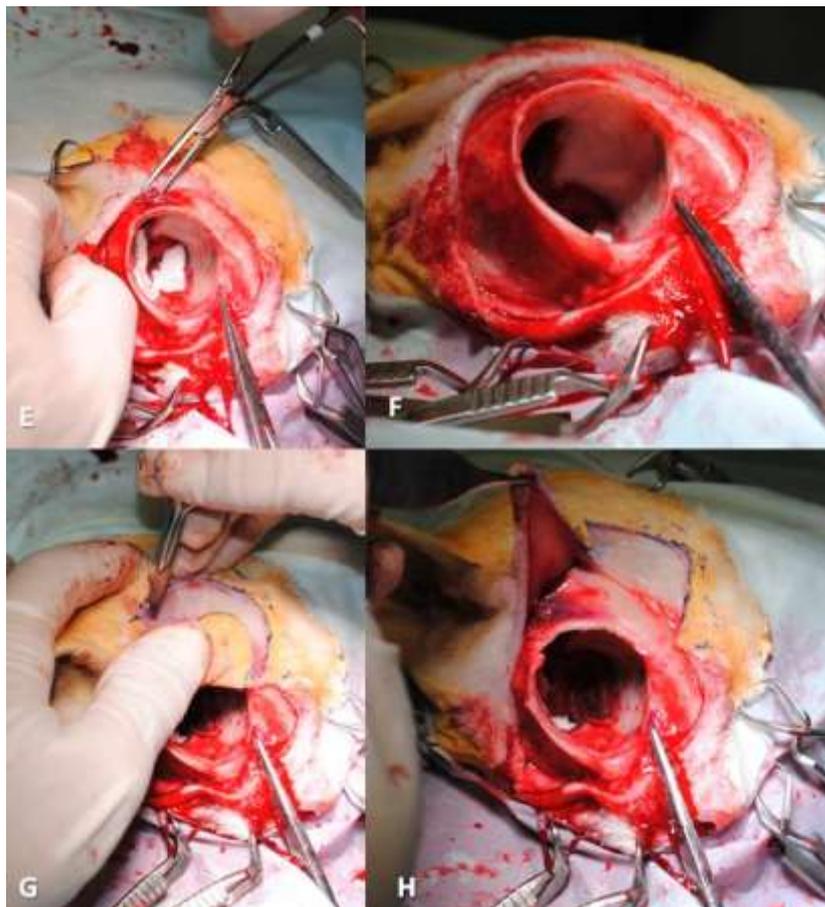


Figura 22 - Colocação e sutura da rede de prolene e finalização do retalho axial de pele. Fotografias cedidas pela Dra. Cristina Seruca.



A cirurgia teve a duração total de 60 minutos.

O globo ocular e anexos foram colocados num copo estéril com formaldeído com tampa fechada hermeticamente e identificado e, de seguida, enviados para histopatologia.

Figura 23 - Encerramento da ferida cirurgica. Fotografia tirada ainda dentro do bloco operatório. Fotografia cedida pela Dra. Cristina Seruca.



5.5.2.3. Pós-cirúrgico

Quanto ao pós-operatório, foi realizada fluidoterapia com NaCl a 0,9% e para maneo da dor foi administrada uma infusão de fentanilo de diluida em 100 ml de NaCl a 0,9%, com 0,5 mg/ml, 6 ml/h, durante 24 horas. Foi ainda administrada 0,2 mg/kg de metadona a cada 4 horas durante as primeiros 24 horas e que foi aplicado um adesivo de fentanil cutâneo 50 µg transdérmico.

Foi ainda realizado omeprazol endovenoso SID, na dose de 0,25 ml/kg e cefazolina 0,22 mg/kg TID.

Como medicação oftálmica, foi feita aplicação de Vidisic gel® no olho esquerdo, 3 vezes por dia.

Além disso, foi colocado um colar isabelino e aplicação indireta de gelo local duas vezes ao dia.

A Branquinha ficou hospitalizada durante 2 dias.

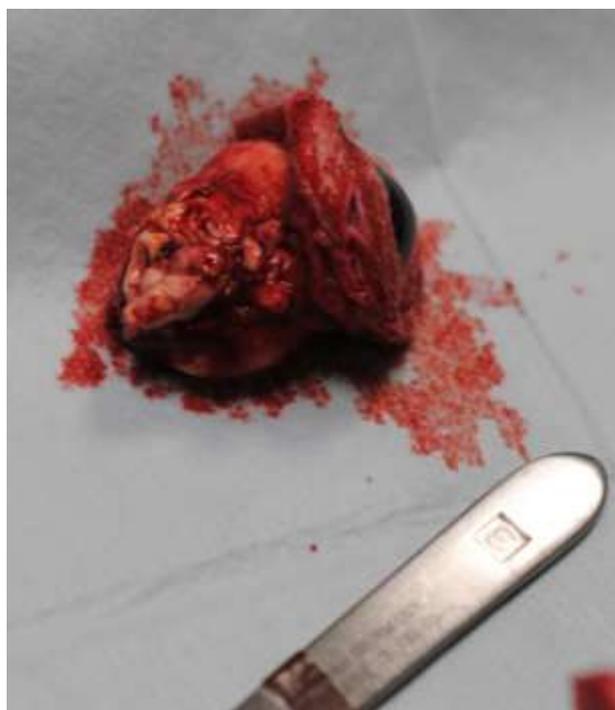
5.5.2.4 Plano terapêutico de alta

Após a hospitalização, o plano terapêutico da Branquinha consistiu na aplicação de Vidisic gel® no olho esquerdo 2 vezes por dia, Cephacare® 250 mg, administração PO de 1/2 comprimido a cada 12 horas, durante 8 dias e permanência do adesivo fentanil durante 4 dias.

5.5.3. Resultado do exame histopatológico

Os fragmentos enviados para o exame histopatológico consistiram no olho direito juntamente com os anexos e tecidos orbitários resultantes da exenteração transpalpebral, num total de 4x4x3 cm de diâmetro, sendo que o diâmetro do globo ocular era de aproximadamente 2 cm (figura 23).

Figura 24 - Fragmento enviado para histopatologia fotografados durante a cirurgia imediatamente antes da colocação num frasco com formol a 10 % (olho direito, tecidos orbitários e anexos resultantes da exenteração. Fotografia cedida pela Dra. Cristina Seruca.



Macroscopicamente conseguiu-se observar um tecido orbitário esbranquiçado e de consistência mole com cerca de 2,2x1,8 cm de superfície. Os quadrantes superiores da córnea também se encontrava opacos. Ao corte, o cristalino apresentava uma posição normal e o vítreo apresentava uma consistência diminuída.

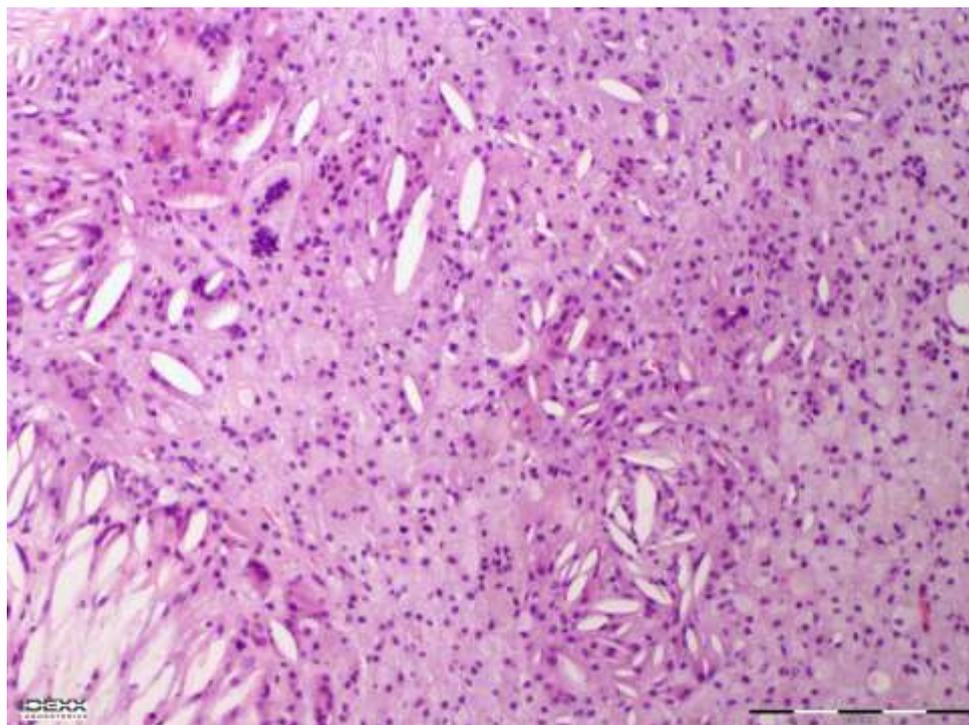
Histopatologicamente, observou-se uma população de células redondas a infiltrar amplamente o tecido conjuntivo orbitário na zona posterior, substituindo o tecido conjuntivo e o tecido adiposo e ainda, infiltrando também entre as fibras dos músculos esqueléticos extraoculares. Essa população celular era composta por macrófagos com citoplasma significativamente vacuolizado e por um número significativo de células gigantes multinucleadas, sendo que algumas destas tinham a morfologia de células gigantes do tipo Touton. Em algumas zonas observaram-se ainda depósitos de cristais de colesterol rodeados por restos celulares necróticos e das mesmas células descritas anteriormente. Em certas zonas verificava-se ainda alguns neutrófilos intercalados com macrófagos vacuolizados. Ainda na zona mais profunda do tecido orbitário, nas células que infiltram as zonas entre os miócitos esqueléticos, estes apareciam individualizados e retraídos do endomísio. Consistiam em macrófagos atípicas e com menor citoplasma e, ocasionalmente, com um único vacúolo claro que empurrava o núcleo para a periferia. Além disso, apresentavam anisocariose. Estas células atípicas também estavam presentes na periferia superior do tecido orbitário. No lado inferior não havia infiltrado de células xantomatosas nas margens cirúrgicas, mas no lado superior podiam ser observados infiltrados.

No globo ocular, a córnea encontrava-se intermitentemente coberta por epitélio com zonas de erosão e ulceração, especialmente na metade superior. Nas zonas com epitélio intacto, este aparecia hiperplásico com queratinização intermitente e edema interepitelial marcado. A metade superior do estroma aparecia substituído por tecido fibrovascular denso não orientado com o colagénio lamelar normal. Também se observaram numerosos neutrófilos em exocitoses e um número menor de linfócitos e plasmócitos. O estroma da íris e do corpo ciliar mostravam infiltrados ligeiros de linfócitos e células plasmáticas multifocalmente. Os fragmentos de retina também se mostraram alterados, com escassas células ganglionares.

Com estas características histopatológicas, verificou-se então que a órbita apresentava uma inflamação granulomatosa com lípido intracitoplásmico e cristais de colesterol, consistente com xantoma, e similar ao anteriormente descrito na biópsia, sendo este o diagnóstico definitivo. Além disso, também estava presente uma queratite supurativa e ulcerativa crónica, focalmente extensa, grave, com erosão e ulceração multifocal, hiperplasia com queratinização e fibrose e neovascularização estromal, e também uma uveíte anterior linfoplasmocitária crónica, ligeira e multifocal, bem como depleção de células ganglionares.

Foi realizada também uma colocação com Ziehl-Neelsen, a qual não revelou a presença de bactérias álcool-ácido resistentes nas secções examinadas.

Figura 25 - Imagem do corte histopatológico da massa retrobulbar após exenteração. Fotografia cedida pela Dra. Carolina Naranjo.



5.5.5. Seguimento clínico

No pós cirúrgico, o felídeo teve alta, mostrava-se ligeiramente prostrado, mas com apetência e exame de estado geral normal (Fig. 24a). Duas semanas após a cirurgia foram retirados alguns dos pontos de sutura e durante todo o período pós-cirúrgico não houve quaisquer registo de incidências.

Cinco meses depois, o felídeo foi hospitalizado pelo veterinário referente devido a hipersialia, a vômito e à presença de uma lesão na língua. Esta lesão correspondia a infeção por *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* e *Pseudomonas spp.*, detetadas por cultura microbiana. Foi realizada eutanásia 7 meses após a data da cirurgia, por decisão dos tutores, visto que não houve quaisquer melhorias dessa lesão.

No entanto, em relação às feridas cirúrgicas, estas sempre se apresentaram sem sinais de infeção secundária, ou quaisquer sinais de deiscência de sutura, com cicatrização completa dos tecidos (Fig. 24 a e b).

Passados 7 meses não se verificou quaisquer sinais de recidiva da lesão xantomatosa.

Figura 26 - Evolução da ferida cirúrgica após exenteração



Legenda: Aspeto da ferida cirúrgica após exenteração às 10 horas pós-cirúrgicas (a) e 50 dias após a cirurgia (b).

5.5.6. Análises laboratoriais - Triglicéridos e Colesterol

Foram ainda realizadas análises laboratoriais aos triglicéridos e ao colesterol, para verificar a existência ou não de hiperlipidémia associadas. Estas foram realizados *à posteriori*, alguns meses após a cirurgia apenas como estratégia de estudo para esta dissertação, uma vez que não foi possível realizar como meio de diagnóstico, por razões económicas dos tutores.

Para tal foi feita a colheita de amostra de soro e plasma sanguíneo com o felídeo em jejum, antes da cirurgia. As amostras foram posteriormente congeladas.

O resultado para a concentração de colesterol sérico encontrava-se dentro do limite tabelado (65-225 mg/dL), num valor de 102 mg/dL. Em relação aos triglicéridos, estes encontravam-se aumentados, com concentrações séricas de 191 mg/dL, sendo que os valores normais encontram-se entre 10-100 mg/dL.

6. DISCUSSÃO

São raros os casos de xantoma em medicina veterinária, e não existe até ao momento nenhum caso descrito de xantoma retrobulbar nem medicina veterinária, nem em medicina humana. Assim sendo, justifica-se a abordagem deste tema e a descrição deste caso singular, acrescentado mais uma doença ao diagnóstico diferencial de massa retrobulbar em felídeos.

Através da revisão bibliográfica realizada, foi possível concluir o Xantoma é uma doença rara, cuja patogenia não é totalmente conhecida e em que não existe uma etiologia específica bem elucidada, pelo que seria interessante a realização de mais estudos.

Desde a primeira consulta de referência, em Março de 2015, o paciente apresentou-se com exoftalmia e com uma diminuição marcada da retropulsão, sem quaisquer história de trauma.

Devido a estes sinais oftalmológicos, suspeitou-se desde cedo da presença de uma massa no espaço retrobulbar. Assim, recomendou-se a realização de ecografia ocular com citologia da massa, por PAAF ecoguiada, hemograma, bioquímicas séricas e proteinograma. Estes exames de diagnóstico foram realizados para ser possível a diferenciação entre lesão inflamatória/infecciosa e lesão neoplásica.

A ecografia ocular foi executada e o resultado não foi conclusivo sendo aconselhado a realização de uma TC posteriormente.

Já o hemograma teve a finalidade de avaliar o estado hemodinâmico do paciente para se realizar uma anestesia necessária à realização da TC e biópsia. Tinha também o objectivo de verificar se a presença da massa retrobulbar não estaria relacionada com uma infecção ou neoplasia decorrente, como o linfoma.

As bioquímicas séricas tinham o objetivo de avaliar se o animal apresentava outras doenças concomitantes e se não existiam sinais de doença renal, hepática ou hiperglicémia.

Em relação ao proteinograma, caso este se mostrasse alterado, podia associar-se a peritonite infecciosa felina (PIF) como diagnóstico diferencial, uma vez que pode ser causa de granulomas infecciosos.

Na ecografia ocular foi possível visualizar alterações compatíveis com efeito de massa, no entanto não se verificou delimitação evidente. Já na citologia a amostra foi compatível com uma inflamação piogranulomatosa crónica com células mesenquimatosas atípicas. No entanto, os neutrófilos não apresentavam degeneração e não estavam presentes bactérias, não se podendo excluir a possibilidade de neoplasia. Além disso, a cultura bacteriana realizada mostrou-se negativa, excluindo a possibilidade de abscesso retrobulbar.

Apesar da ecografia ser inconclusiva no que toca à diferenciação entre lesões neoplásicas e inflamatórias, permite a realização da punção por agulha fina e citologia, permitindo verificar a presença de infecção ou tumores exfoliativos como o linfoma e deve ser sempre realizada antes de se proceder a uma biópsia (Betbeze, 2015).

Devido à contenção de custos e à não concordância por parte dos tutores na realização dos restantes exames complementares, foi feito um tratamento empírico, com corticoesteroides sistémicos, tendo em conta o resultado citológico predominantemente compatível com reacção do tipo inflamatório ou pseudotumoral e resposta prévia a tratamento com corticosteroides, segundo a história clínica.

Tendo em conta a evolução não favorável do caso clínico foi recomendado novamente a realização do TC, bioquímicas séricas e hemograma, bem como biópsia guiada por TC.

Os valores presentes no hemograma encontravam-se normais, exceto linfopenia de $0,27 \cdot 10^3/uL$ ($0,73-7,86 \cdot 10^3/uL$). Segundo Couto (2013), as linfopenias podem ser atribuídas a

efeitos endógenos de corticosteroides, como stress ou uso prolongado de corticosteroides, sendo este último factor o mais provável neste caso clínico.

As bioquímicas séricas apresentavam aumento da concentração sérica da glucose e da creatinina. No entanto, após repetição destes parâmetros, os valores encontravam-se dentro dos limites fisiológicos.

Foi realizada a TC ao crânio, no qual o espaço retrobulbar se apresentava totalmente ocupado por uma estrutura cónica heterogénea, isodensa e moderadamente hiperatenuante, que se estendia desde o bordo conjuntival rostral até ao forâmen óptico, envolvendo o cone ocular. A sua aparência inespecífica mostrou-se compatível quer com neoplasia, quer como com lesão inflamatória crónica vascularizada.

Através da biópsia guiada por TC, foi possível observar-se a presença de um infiltrado composto por macrófagos epitelioides e células gigantes multinucleadas, com o citoplasma marcadamente vacuolizado e abundante. Também se observaram espaços claros, multifocais, no citoplasma destas células (colesterol) e também numerosos espaços claros extracelulares (lípidos).

A lesão era sugestiva de xantoma, cuja histopatologia se identificava com os diversos casos de xantoma referidos previamente ou ainda com conjuntivite lipogranulomatosa difusa (Scott & Miller, 2003 e McGee et al., 1992, Gross *et al.*, 2005 e Miller *et al.*, 2013).

O critério para a diferenciação entre estas duas entidades foi a sua localização, visto que são histopatologicamente iguais. As lesões na conjuntivite lipogranulomatosa normalmente encontram-se localizadas na conjuntiva palpebral, formando nódulos esbranquiçados (Maggs, 2003b, Dubielzig *et al.*, 2010 e Read & Lucas, 2001) perto da margem. Como tal a lesão presente no espaço retrobulbar foi considerado um xantoma.

No caso descrito ocorreu também aumento de PIO no OD, controlada posteriormente com dorzolamida tópic, o que conduziu a normalização dos valores.

Uma possibilidade para o aumento da PIO pode ser a presença de uveíte associada a hiperlipoproteinémia, por infiltração do corpo ciliar com macrófagos espumosos, resultando na obstrução da câmara de drenagem (Wisselink *et al.*, 1994), outra possibilidade pode ser o efeito compressivo direto da massa retrobulbar sobre o globo ocular.

Mais uma vez, devido ao fraco poder económico dos tutores, não foi possível realizar mais exames complementares de diagnóstico.

Os achados clínicos, eram consistentes com xeroftalmia e queratite ulcerativa por exposição secundária a lagofthalmia/exoftalmia causada pela massa retrobulbar, glaucoma secundário e uveíte anterior do OD.

Tendo em conta o prognóstico reservado tanto a nível visual como a nível do globo ocular e ausência de resposta a tratamento médico com corticosteroides ou imunossuppressores, recomendou-se realizar tratamento cirúrgico, nomeadamente exenteração.

A exoftalmia frequentemente causa lagoftalmia o que provoca evaporação elevada da película lacrimal, queratites por exposição e queratoconjuntivite seca (Miller, 2003), podendo provocar a longo prazo erosões, úlceras na córnea ou mesmo perfuração, o que causa grande desconforto. O deterioramento do quadro clínico com agravamento da exoftalmia, lagoftalmia, desenvolvimento de queratite ulcerativa por exposição marcada, uveíte anterior e glaucoma secundário, com conseqüente prognóstico reservado para o globo ocular e qualidade de vida do animal levaram à decisão de submeter a paciente a tratamento cirúrgico, isto é, exenteração. A exenteração está indicada na presença de massas retrobulbares quando não se conseguem tratar com terapêuticas conservadoras (Gelatt & Whitley, 2011, Miller, 2003 e Spiess & Pot, 2013). Não foi ponderado a possibilidade de realizar orbitotomia e ressecção da massa isoladamente, uma vez que margens da lesão não o permitiam.

Confirmou-se na histopatologia que a massa removida da órbita correspondia a um xantoma, bem como a presença de uveíte anterior linfoplasmocitária, visto que o estroma da íris e do corpo ciliar mostravam infiltrados ligeiros de linfócitos e células plasmáticas multifocalmente. Esta uveíte linfoplasmocitária pode explicar o aumento da PIO, devido à obstrução do ângulo de drenagem, diminuindo assim a saída de humor aquoso, outra possível causa pode ser o feito compressivo direto contínuo da massa retrobulbar no globo ocular.

Após 7 meses da realização da exenteração, a paciente não apresentou sinais de recidiva. Foram feitas análises aos triglicéridos e ao colesterol meses após a cirurgia com interesse académico, para poder compreender melhor este caso visto ser objecto de estudo desta dissertação. As amostras foram recolhidas antes da realização da cirurgia, em jejum, centrifugadas, de modo a obter soro e plasma, para que a amostra não sofresse alterações por hemólise, e guardadas sob condições estéreis a temperaturas de congelação. Segundo Beaumont *et al.* (1970), o processo de congelação da amostra não afeta os resultados destes 2 parâmetros. No entanto, a análise das lipoproteínas não foi realizada, pois nas amostras congeladas, as VLDL e os quilomicrons sofrem deterioração e formam agregados (Beaumont *et al.*, 1970 e Wisselink *et al.*, 1994).

O aumento dos triglicéridos em jejum suporta a hipótese de que a paciente poderia apresentar hipertrigliceridémia.

Elliot & Schenck (2010) e Nelson & Delaney (2013) referem a hiperlipidémia pós-prandial como a mais comum, sendo esta um mecanismo fisiológico que normalmente se resolve em 2 a 10 horas após a refeição, o que não se verificou neste caso, visto que as amostras foram recolhidas em jejum.

A hipertrigliceridémia pode também desenvolver-se secundariamente ao aumento da produção de quilomicrons (excessivo consumo diário de lípidos), defeito na produção das partículas de quilomicrons, aumento da produção de VLDL (excessivo consumo de lípidos e

carboidratos, produção endógena excessiva ou excessiva mobilização de ácidos gordos livres) ou ainda ineficiência no metabolismo da VLDL (Nelson & Delaney, 2013). Vitale *et al.*(1998) e Vogelnet (2001) também apontam para o facto da maioria dos xantomas cutâneos ser consequência da alimentação, sendo que felídeos com esta lesão podem ter ainda uma alteração no metabolismo lipídico, não tolerando altos teores em gordura (Vitale *et al.*, 1998 e Vogelnet, 2001).

Qualquer uma destas causas subjacentes pode ter estado na etiologia do xantoma. No entanto, seria necessário a realização de mais exames complementares de diagnóstico.

Outra causa subjacente à hipertrigliceridémia é o uso prologado de corticosteroides. No entanto, seriam observados outros parâmetros alterados nas análises bioquímicas, como aumento da ALT e ALP, hipercolesterolemia, hiperglicémia e, no hemograma, neutrofilia, linfopenia, eosinopenia, trombocitose e eritrocitose moderada (Nelson, 2013). De todos estes parâmetros, só se verificou hiperglicémia, mas que se encontrava dentro dos valores normais aquando da repetição das análises bioquímicas, e linfopenia.

O mesmo se pode justificar em relação às hipertrigliceridémias secundárias a diabetes *mellitus*. A resistência à insulina leva a uma redução da LPL e a um aumento da ativação de HSL, causando um aumento dos quilomicrons e dos ácidos gordos livres, respetivamente. Além disso, a HSL contribui indiretamente para a formação de VLDL no fígado. Existe também um aumento da síntese de colesterol pelo fígado, bem como uma diminuição na excreção de LDL e HDL (Miller *et al.*, 2013 e Gross *et al.*, 2005). Deste modo, na diabetes *mellitus* iria estar presente uma hipercolesterolemia e hipertrigliceridémia, além da hiperglicémia.

Como referido anteriormente, o linfoma pode estar associado a desordens lipídicas, especialmente quando associados a casos de caquexia, aumentando as concentrações de triglicéridos secundariamente ao aumento de VLDL, HDL e LDL (Duncan, 2004). No entanto não se observou linfocitose e a paciente apresentava com uma condição corporal de 4 numa escala de 5, com cerca de 6 kg de peso corporal.

Em relação às hipertrigliceridémias primárias, pode ocorrer a hiperlipidémia familiar felina. Esta é caracterizada por uma quilomicronémia em jejum, com um aumento da VLDL, ocorrendo devido a um defeito na LPL. Gatos afetados apresentam uma alteração no nucleótido, devido a uma mutação genética, que resulta numa substituição de arginina pela glicina no resíduo 412 no exão 8. As análises bioquímicas séricas em gatos afetados revelou aumento dos triglicéridos séricos, mesmo com uma dieta com reduzidas concentrações de gordura. Também se verificou um aumento das VLDL e uma diminuição das HDL (Ginzinger *et al.*, 1996). Assim, a hiperlipidémia familiar felina também apresenta ser uma hipótese que justifique a presença de xantoma neste caso clínico e teria sido interessante a realização de mais testes de diagnóstico, incluindo o teste de indução com heparina. Este teste é utilizado para identificar alterações na LPL ou na lipase hepática,

tanto a nível da sua expressão génica como da sua função (Hoek *et al.*, 2009). Segundo Nelson & Delaney, deve ser feita a administração endovenosa de heparina de 100 UI/kg e recolha de amostra de soro, antes e após 15 minutos da administração de heparina. Caso haja um defeito na LPL, não existe uma diferença significativa entre as concentrações de triglicéridos antes e após a administração de heparina (Nelson & Delaney, 2013).

Estes exames complementares de diagnóstico deveriam ter sido realizados imediatamente após a confirmação histopatológica da biópsia guiada por TC. Desta forma, teria-se detetado a existência de dislipidémias e, eventualmente, a sua causa subjacente. De futuro deveria-se investigar se a abordagem terapêutica à dislipidémias pode atenuar ou solucionar a sintomatologia clínico associado a xantomas.

Visto que as hipertrigliceridémias são sobretudo devido a problemas relacionados com a alimentação, obesidade e excesso de *snacks*, deve ser feita uma mudança nutricional, incluindo uma dieta com baixo teor em gordura (Miller *et al.*, 2013). No entanto esta é difícil em gatos, uma vez que a maioria das dietas comerciais para gatos tem mais de 24% de gordura (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013). Desta forma, dietas ricas em proteína com redução de hidratos de carbono são uma opção. Além disso, levam à diminuição da quilomicronémia e das partículas de VLDL (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013).

Neste caso, não se justificaria um tratamento médico com niacina ou genfibrozil, visto que a concentração sérica de triglicéridos se encontrava abaixo de 500 mg/dl (Elliot & Schenck, 2010 e Nelson & Delaney, 2013). Têm sido sugeridas também suplementação com ácidos gordos omega-3, por diminuírem a produção de VLDL (Nelson & Delaney, 2013).

Nos xantomas periorculares em medicina humana é utilizado como tratamento médico administrações locais de corticosteróides e ainda metotraxato por via oral, ou prednisona em associação com azatioprina (Hayden, Wilson & Rosenbaum, 2007). No entanto, estas terapêuticas são implementadas visto que os xantomas periorculares estão sobretudo associados a doenças auto imunes, sendo a deposição lipídica intracelular devida à formação de imunocomplexos. Em medicina veterinária ainda foi verificada esta associação, pensando-se que a deposição lipídica seja devida a elevadas concentrações séricas de lipoproteínas ou a traumas.

A excisão cirúrgica apenas deve ser realizada quando não existe resposta a uma terapêutica médica adequada (Wang *et al.*, 2016). Neste caso em especial, justificou-se a realização da exenteração devido ao processo doloroso que estava a decorrer devido às úlceras decorrentes da queratite de exposição, bem como ao glaucoma secundário. Além disso, o prognóstico a nível visual e do globo ocular era reservado. Outra razão que levou à realização da exenteração foi o facto de não existir uma terapêutica bem elucidada.

Em suma, a TC e a biópsia guiada por TC foram dos exames que se mostraram mais importantes no diagnóstico dos xantomas, pelo que devem ser prioritários. Apesar de mais

caro, a realização da TC e biópsia precocemente teria evitado um tratamento empírico. A análise aos triglicéridos e colesterol devem ser realizada quando as lesões são compatíveis com xantoma, mesmo em conjuntivites lipogranulomatosas, com a finalidade de perceber qual a etiologia e instituir um tratamento médico relacionado com a causa primária das dislipidémias.

Devido à raridade destes casos, tanto em medicina veterinária como em medicina humana, deveriam ser descritos na literatura e estudados de modo a perceber a patogenia. Além dos exames complementares de diagnósticos acima referidos, deveriam ser realizados outros, tal como a quantificação das lipoproteínas séricas e o teste de libertação de heparina.

Além da histopatologia, também deveriam ser realizadas análises de imunohistoquímica e estudos genéticos.

CAPITULO IV – CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O objetivo deste estudo, que relata um caso clínico acompanhado durante o período de estágio curricular, foi descrever pela primeira vez um caso de xantoma retrobulbar em medicina veterinária, nomeadamente num gato.

É importante considerar os xantomas no diagnóstico diferencial de massas retrobulbares.

Os diagnósticos por imagem como a TC e a RM, bem como os exames histopatológicos são fundamentais para um diagnóstico correto e decidir um plano terapêutico adequado.

Além disso, devem ser realizados mais estudos no sentido de clarificar a etiologia e a patogenia desta doença.

Também devem ser divulgados todos os casos de xantomas de modo a tentar estabelecer uma terapêutica eficaz nestes casos clínicos.

ANEXO 1

Tabela 2 - Bioquímicas séricas do felídeo de nome Branquinha em Outubro de 2015.

Bioquímicas			
Análises	Resultado	Valor normal	Unidade
Ureia	25	13-33	mg/dl
Creatitina	2,3	0,9-1,9	mg/dl
ALP	116	0-123	UI/L
ALT	41	0-105	UI/L
Glucose	191	61-103	mg/dl
proteínas totais	5,7	5,2-7,7	g/dl

Tabela 3 - Hemograma do felídeo de nome Branquinha em Outubro de 2015.

Hemograma			
Análises	Resultado	Valor normal	Unidade
WBC	4,19	5,50-19,50	10 ³ /uL
NEU	3,62	3,12-12,58	10 ³ /uL
LYM	0,27	0,73-7,86	10 ³ /uL
MON	0,09	0,07-1,36	10 ³ /uL
EOS	0,21	0,06-1,93	10 ³ /uL
BAS	0	0,00-0,12	10 ³ /uL
NEU%	86,4	38,0-80,0	%
LYM%	6,4	12,0-45,0	%
MON%	2,2	1,0-8,0	%
EOS%	5	1,0-11,0	%
BAS%	0	0,0-1,2	%
RBC	7,52	4,60-10,20	10 ⁶ /uL
HGB	12,7	8,50-15-30	g/dl
HCT%	37,7	26,0-47,0	%
MCV	50,2	38,0-54,0	fL
MCH	16,9	11,80-18,0	Pg
MCHC	33,7	29,0-36,0	g/dl
RDW-CV	16,8	16,0-23,0	%
RDW-SD	35,2	26,6-43,1	fL
PLT	211	100-518	10 ³ /uL
MPV	13,7	9,9-16,3	fL
PDW	15,3	12,0-17,50	10GSD
PCT	0,29	0,090-0,700	%

BIBLIOGRAFIA

1. Amor, D.M.P. (2014). Etiologia das conjuntivites felinas e abordagem ao seu diagnóstico. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.
2. Attali-Soussay, K., Jegou, J.P. and Clerc, B. (2001). Retrobulbar tumours in dogs and cats: 25 cases. *Veterinary Ophthalmology* 4: 19-27
3. Balme, E., Thuilliez, C., Lejeune, T., Escoffier L., Bernex, F. (2009). Multiple atypical mucosal xanthomas in a dog similar to human verruciform xanthoma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 21, 124-128.
4. Banajee, K., Orandle, M., Batterree, W., Bauer, R., Gaunt, S. (2011). Idiopathic Solitary Cutaneous Xanthoma in a dog. Case Report. *Veterinary Clinical Pathology*, Vol. 40, 1, 95-98.
5. Beaumont, J.L., Carlson, L.A., Cooper, R.G., Fejfar, Z., Frerickson, D.S., Strasser.T. (1970). Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias: Memoranda. World Health Organization. Vol 43, 6, 891-915.
6. Betbeze, C. (2015). Management of orbital diseases. Review article. *Topics in Companion Animal Medicine*, vol. 30, pp 107-117.
7. Beutler, E. (1992). Storage disorders. In McGee, J.O., Isaacson, P.G., Wright, N.A. (Edts). *Oxford textbook of pathology*. (vol. 1). (pp 117-121). Oxford: Oxford medical publications.
8. Bijlsma, W.R., van den Bosch, W.A., van Daele, P.L.A., Paridaens, D. (2011). Azathioprine and prednisone combination treatment for adult periocular and orbital xanthogranulomatous disease. *Acta ophthalmologica*. Vol. 89, 278-282.
9. Boyd, J.S., Paterson, C., May, A.H. (2001). Head and neck. In *Color atlas of clinical anatomy of the dog & cat*. (2ª edição). (pp 17-19). London: Mosby International Limited.
10. Caplan, E.R., Yu-Speight, A. (2013). Surgery of the eye. In Fossum, T.W., Dewey, C.W., Horn, C.V., Johnson, A.L., MacPhail, C.M., Radlinsky, M.G., Schulz, K.S., Willard, M.D. *Small animal surgery*. (4ª edição). (pp 289-307). Missouri: Elsevier Mosby.
11. Cavallazzi, R., Hirani, A., Vasu, T.S., Sergott, R.C., Bilyk, J.R., Eagle, R.C., Weibel, S. (2009). Clinical manifestations and treatment of adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma. Case report. *Canadian respiratory journal*. Vol. 16, 5, 159-162.
12. Chanut F, Colle M.A., Deschamps J.Y., Albaric O., Wyers M. (2005). Systemic xanthomatosis associated with hyperchilomicronemia in a cat. *Journal of Veterinary Medicine*, A 52, 272–274.
13. Chuka, O.M. & Darlinton, A.D.C. (2012). Juvenile xanthogranuloma presenting as bilateral non-infiltrative extraconal superior orbital tumor in a 27 year old nigerian woman: features, management and outcome. Case reports. *Clinical medicine insights*. 5, 129-135.
14. Clair, L.E. (2008). Músculos dos carnívoros. In Getty, R. Sisson & Grossman: *anatomia dos animais domésticos*. Volume 2. (5ª edição). (pp 1417-1418). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.
15. Cohen, Y.K., Elpern, D.J. (2015). Diffuse normolipemic plane xanthoma associated with monoclonal gammopathy. Review. *Dermatology Practical & Conceptual*, Vol. 5, 16, 65-67.
16. Couto, C.G. (2013). Leukopenia and leukocytosis. In Nelson, R.W., Couto, C.G. *Small animal internal medicine* (7ª Edição). (pp 1230-1238). Missouri: Elsevier.
17. Cramer, S.D., Miller, A.D., Medici, E.L., Brunker, J.D., Ritchey, J.W. (2011). Sellar xanthogranuloma in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23, 387-390.

18. Daniel, G.B., Mitchell, S.K. (1999). The eye and orbit. Clinical techniques in small animal practice, vol. 14, 3, pp 160-169.
19. Delgado, E. (prod) (2013). Órbita – Repercursões oculares de doenças sistémicas [material de apoio às aulas], Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.
20. Diesen, C. (2008). Órgãos dos sentidos e tegumento comum. In Getty, R. Sisson & Grossman: anatomia dos animais domésticos. Volume 2. (5ª edição). (pp 1647-1653). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.
21. Dietrich, U.M. (2013). Diagnostic ultrasonography. In Gellat, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (eds). Veterinary ophthalmology. (5ª edição). (pp 669-683). Oxford: John Wiley & Sons, Inc.
22. Donaldson, D., Hartley, C. (2013). Ocular imaging. In Gellat, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (eds). Veterinary ophthalmology. (5ª edição). (pp 614-668). Oxford: John Wiley & Sons, Inc.
23. Dorbandt, D.M., Joslyn, S.K., Hamor, R.E. (2016). Three-dimensional printing of orbital and peri-orbital masses in three dogs and its potencial applications in veterinary. American College of Veterinary Ophthalmologists. pp 1-7.
24. Dubielzig, R.R., Ketring, K., McLellan, G.J., Albert, D.M. (2010). Diseases of the eyelids and conjuntiva. Veterinary Ocular Pathology - a comparative review. (pp 174). Philadelphia: Elsevier Saunders.
25. Duncan, J. (2004). Investigation of hyperlipidaemia. In Mooney, C.T., Peterson, M.E. (Edts). BSAVA manual of canine and feline endocrinology. (3ª edição). (pp 49-55). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
26. Elliot, D.A., Schenk, P.A. (2010). Dietary Considerations of systemic problems. In Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (Edts). Textbook of veterinary internal medicine. Volume 1 (7ª edição). (pp 710-715). Missouri: Elsevier Saunders.
27. Elner, V.M., Mintz, R., Demirci, H., Hassan, A.S. (2005). Local corticosteroid treatment of eyelid and orbital xanthogranuloma. Transactions of the American Ophthalmological Society. Vol. 103, 69-74.
28. Featherstone, H.J., Heinrich, C.L. (2013). The eye examination and diagnostic procedures. In Gellat, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (eds). Veterinary ophthalmology. (5ª edição). (pp 533-613). Oxford: John Wiley & Sons, Inc.
29. Figueredo, Y., Derivet, C., Acosta, M., Brito, R., Nínez, G. (2011). Xantomatosis.
30. Gelatt, K.N., Whitley, R.D. (2011). Surgery of the orbit. In Gelatt, K.N., Gelatt, J.P. (eds). Veterinary ophthalmic surgery. (pp 51-86). Great Britain: Elsevier Saunders.
31. Ghai, A., Gutfreund, D., & Hahn, B. (2015). Cutaneous Xanthoma, The Journal of Emergency Medicina, vol. 49, 6, 201-202.
32. Gilger, B.C., McLaughlin, S.A., Whitley, R.D. and Wright, J.C. (1992). Orbital neoplasms in cats: 21 cases. Journal of the American Veterinary Medical Association 201: 1083-1086.
33. Ginn, P.E., Mansell, J.E.K.L., Rakich, P.M. (2007). Skin and appendages. In Maxie, M.G. (Edt.). Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of domestic animals. Volume 1. (5ª edição). (pp 748). Philadelphia: Elsevier Saunders.
34. Ginzinger, D.G., Lewis, M.E.S., Ma, Y., Jones, B.J., Liu, G., Jones, S.D., Hayden, M.R. (1996). A mutation in the lipoprotein lipase gene is the molecular basis of chylomicronemia in a colony of domestic cats. Journal of Clinical Investigation, Vol. 97, 5, 1257-1266.
35. Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J., Affolter, V.K. (2005). Diseases of the dermis. In Skin diseases of the dog and cat. (2ª edição). (Pp 330 – 333). Iowa: Blackwell Publishing Professional.
36. Guo, J., Wang, J. (2009). Adult orbital xanthogranulomatous disease. Review of the literature. Archives of pathology & laboratory medicine. 133, 1994-1997.
37. Hargis, A.M., Ginn, P.E. (2012) The integument. In Zackary, J.F. & McGavin, M.D. Pathologic Basis of Veterinary Disease. (5ª edição). (pp 1075). Missouri: Elsevier.

38. Hayden, A., Wilson, D.J., Rosenbaum, J.T. (2007). Management of orbital xanthogranuloma with methotrexate. *British Journal of Ophthalmology*. Vol. 91, 434-436.
39. Ho, V.H., Chevez-Barrios, P., Jorgensen, J.L., Silkis, R.Z., Esmali, B. (2007). Receptor expression in orbital inflammatory syndromes and implications for targeted therapy. *Tissue antigens*. Vol. 70, 105-109.
40. Hoek, M., Dallinga-Thie, G., Steyerberg, E.W., Sijbrands, E.J.G. (2009). Diagnostic value of post-heparin lipase testing in detecting common genetic variants in the LPL and LIPC genes. *European Journal of Human Genetics*. Vol. 17, 11, 1386-1393.
41. Jakobiec, A., Mills, M.D., Hidayat, A.A., Dallow, R.L., Townsend, D.J., Brinker, E.A.A., Charles, N.C. (1993). Periocular xanthogranulomas associated with severe adult-onset asthma. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. Vol. 91, 99-129.
42. Jesus, S. (2015). Computed tomography. Use of CT and MRI as diagnostic imaging in ocular tumors. In *Book of proceedings of ESVO meeting Lisbon 2015: Ocular oncology*. Lisboa, Portugal, 1-4 de Outubro, pp 33-35.
43. Jones, T.C., Hunt, R.D., King, N.W. (1997). The skin and its appendages. In *Veterinary pathology*. (6ª edição). Maryland: Lippincott Williams & Wilkins.
44. Kodsi, S., Valderrama, E. (2001). Orbital xanthoma in a 9-month-old infant. *American Brief Reports. Journal of ophthalmology*. Vol 131, 1, 150-151.
45. Lederer, C., Ludewig, E., Hechinger, H., Parry, A.T., Lamb, C.R., Kneissl, S. (2015). Differentiation between inflammatory and neoplastic orbital conditions based on computed tomographic signs. *American College of Veterinary ophthalmology*, vol. 18, 4, pp 271-275.
46. Levy, R.I., Less, S.R., Fredrickson, D.S. (1966). The nature of pre-beta (very low density) lipoproteins. *Journal of clinical investigations*, Vol. 45, 1, 63-77.
47. Luz, F.B., Kalil-Gaspar, N., Gaspar, A.P., Ramos-e-Silva, M., (2003). Histiocytes and non-Langerhans cell histiocytoses in dermatology. Review article. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Vol. 78, 1, 99-118.
48. Maggs, D.J. (2003a). Diagnostic techniques. In Maggs, D.J., Miller, P.E., Ofri, R. *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. (5ª edição). (pp 79-109). Missouri: Elsevier Saunders.
49. Maggs, D.J. (2003b). Conjunctiva. In Maggs, D.J., Miller, P.E., Ofri, R. *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. (5ª edição). (pp 155). Missouri: Elsevier Saunders.
50. McMullen, R.J., Millichamp, N.J., Pirie, C.G. (2013). Ophthalmic Photography. In Gellat, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (eds). *Veterinary ophthalmology*. (5ª edição). (pp 729-789). Oxford: John Wiley & Sons, Inc.
51. Miller, P.E. (2003). Orbit. In Maggs, D.J., Miller, P.E., Ofri, R. *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. (5ª edição). (pp 372-389). Missouri: Elsevier Saunders.
52. Miller, W.H., Campbell, K.L., Griffin, C.E. (2013). Endocrin and metabolic diseases. In Muller and Kirk's *small animal dermatology* (7ª edição). (pp 542-543). Missouri: Elsevier.
53. Mitchell, N. (2006). Feline ophthalmology part 2: clinical presentation and aetiology of common ocular conditions. *Irish Veterinary Journal*. Vol. 59, 4, 223-232.
54. Murphy, G.F., Sellheyer, K., Mihm, M.C. (2005). Diseases of organ systems. The Skin. In Kumar, V., Abbas A.K., Fausto, N. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. (7ª edição). (pp 1248). Philadelphia: Elsevier Saunders.
55. Nelson, R.W., Delaney, S.J. (Edt.) (2013). Disorders of the adrenal gland. In Nelson, R.W., Couto, C.G. *Small animal internal medicine* (7ª Edição). (pp 824-829). Missouri: Elsevier.
56. Nelson, R.W., Delaney, S.J. (Edt.) (2013). Metabolic and electrolyte disorders. In Nelson, R.W., Couto, C.G. *Small animal internal medicine* (7ª Edição). (pp 871-876). Missouri: Elsevier.

57. Papagoras, C., Kitsos, G., Voulgari, P.V., Argyropoulou, M.I., Zioga, A., Drosos, A.A. (2010). Periocular xanthogranuloma: a forgotten entity?. *Dove Press Journal: Clinical Ophthalmology*. 4, 105-110.
58. Paterson, S. (2001). Efermedades endocrinas y metabolicas de la piel. In *Efermedades de la piel en el gato*. (2ª Edição). (pp 156-157). : Buenos Aires: Editorial inter-medica S.A.I.C.I..
59. Penninck, D., Daniel, G.B., Brawer, R., Tidwell, A.S. (2001). Cross-sectional imaging techniques in veterinary ophthalmology. *Clinical techniques in small animal practice*, vol.16, 1, 22-39.
60. Ravens, P.A., Vogelnest, L.J., Piripi, S.A. (2013). Unique presentation of normolipaemic cutaneous xanthoma in a cat. *Case Report. Australian Veterinary Journal*. Vol. 91, 11, 460-463.
61. Read, R.A., Lucas, J. (2001). Lipogranulomatous conjunctivitis: clinical findings from 21 eyes in 13 cats. *American College of Veterinary Ophthalmology*. Vol. 4, 2m 93-98.
62. Reedy, L.M. (1986). Xanthomatosis in a dog on a high cholesterol diet. *Proceedings of the 2and AAVD/ACVD meeting, New Orleans*, pp7.
63. Romanucci, M., Malatesta, D., Guardiani, P., Frescura, P., Salda, L. (2008). Xanthogranulomatous Inflammation of the small bowel in a dog. *Veterinary Pathology*, 45, 207-211.
64. Rose, G.E., Patel, B.C., Garner, A., Wright, J.E. (1991). Orbital xanthograniloma in adults. *British Journal of Ophthalmology*. 75, 680-684.
65. Samuelson, D.A. (2013). Ophthalmic anatomy. In Gelatt, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (Edts). *Veterinary ophthalmology*. (5ª edição). (pp 39-58). Oxford: John Wiley & Sons, Inc.
66. Satchi, K., McNab, A.A, Godfrey, T., Prince, H. (2014). Adult orbital xanthogranuloma successfully treated with rituximab. *Ophtalmology*. Vol.121, 8, 1664-1665.
67. Scott, D.W., Miller, W.H. (2003). Diagnostic Methods. In *Equine dermatology*. (pp 144-145). Missouri: Saunders.
68. Sivak-Callcott, J.A., Rootman, J., Rasmussen, S.L., Nugent, R.A., White, V.A., Paridaens, D., Currie, Z., Rose, G., Clark, B., McNab, A.A., Buffam, F.V., Neigel, J.M., Kazim, M. (2006). Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *British Journal of ophthalmology*. 90, 602-608.
69. Spiess, B.M., Pot, S.A. (2013). Diseases and surgery of the canine orbit. In Gellat, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (edts). *Veterinary ophthalmology*. (5ª edição). (pp 793-832). Oxford: John Wiley & Sons, Inc.
70. Spiess, B.M., Pot, S.A. (2013). Diseases and surgery of the canine orbit. In Gelatt, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (Edts). *Veterinary ophthalmology*. (5ª edição). (pp 793-831). Oxford: John Wiley & Sons, Inc.
71. Stiles, J. (2013). Feline Ophthalmology. In Gellat, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (edts). *Veterinary ophthalmology*. (5ª edição). (pp 1477-1560). Oxford: John Wiley & Sons, Inc.
72. Vitale, C.B., Ihrk, P.J., Gross, T.L. (1998). Diet-induced alterations in lipid metabolism and associated cutaneous xanthoma formation in 5 cats. In Kwochka, K.W., Willemse, T., Tschanner, C. (Edts). *Advances in veterinary dermatology*. (Vol. 3). (pp 243). Oxford: Butterworth-Heinemann.
73. Vogelnest, L.J. (2001). Cutaneous xanthomas with concurrent demodocosis and dermatophytosis in a cat. *Australian Veterinary Journal*, 79, 470.
74. Wang, M., Morgan, C.E., Vercammen, J.M, Paller, A.S & Kibbe, M.R (2016). Novel Large Animal Model of Xanthoma Formation. *Journal of Dermatological Science*, 81, 203-205.
75. Wilcock, B.P. (2009). Olhos, pálpebras, conjuntiva e órbita. In McGavin, M.D., Zachary, J.F. *Bases da patologia em veterinária*. (4ª edição). (pp 1349). Rio de Janeiro: Elsevier.

76. Wisselink, M.A., Koeman, J.P., Wensing, T., Bruijne, J., Willemse T., (1994). Hiperlipoproteinaemia Associated with atherosclerosis and cutaneous xanthomatosis in a cat. *Veterinary Quarterly*, Vol. 16, 4, 199-202.