

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

TALITA CRISTINA MODESTO

**ADENOCARCINOMA APÓCRINO MISTO COM MÚLTIPLAS METÁSTASES EM
CÃO**

Uberlândia
2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

TALITA CRISTINA MODESTO

**ADENOCARCINOMA APÓCRINO MISTO COM MÚLTIPLAS METÁSTASES EM
CÃO**

Trabalho apresentado para conclusão de
Residência em Patologia Animal, sob
orientação da Prof.^a Dr.^a Alessandra
Aparecida Medeiros-Ronchi.

Uberlândia
2020

ADENOCARCINOMA APÓCRINO MISTO COM MÚLTIPLAS METÁSTASES EM CÃO

Talita Cristina Modesto¹; Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi², Márcio de Barros Bandarra², Ligia Fernandes Gundim³, Brunna Silva Moreira⁴, Vanessa Martins Fayad Milken⁵.

- 1- Médica Veterinária Residente em Patologia Animal, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG, Brasil. E-mail: talita.cris@hotmail.com.br.
- 2- Professor (a) Doutor (a) em Patologia Animal, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG, Brasil.
- 3 - Médica Veterinária Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG, Brasil.
- 4- Médica Veterinária Residente em Clínica Cirúrgica de Pequenos animais, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG, Brasil.
- 5- Professora Doutora em Diagnóstico por imagem, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG, Brasil.

RESUMO

O adenocarcinoma apócrino misto é uma neoplasia maligna pouco comum em cães, com potencial metastático geralmente para linfonodos e pulmão. Este trabalho teve como objetivo relatar um caso de adenocarcinoma apócrino do tipo misto com múltiplas metástases, em cadela adulta sem raça definida. O animal foi atendido no hospital veterinário - UFU apresentando prostração, anorexia e paresia de membros posteriores, com indicação de metástase pulmonar em radiografia torácica. A eutanásia foi solicitada e o animal foi encaminhado para o setor de patologia animal da UFU para realização da necropsia, onde foram observados nódulos em subcutâneo de região axilar, cabeça, pulmão fígado, omento e cérebro. Macroscopicamente esses nódulos se apresentavam firmes, com superfície de corte esbranquiçada e região central de necrose e mediam entre 0,2 e 5,0 cm de diâmetro. Amostras dos órgãos acometidos foram coletadas durante a necropsia para realização de histopatologia e imuno-histoquímica para detecção de receptores de estrógeno. As características macroscópicas, a negatividade da imuno-histoquímica em todas as amostras para receptores de estrógeno, o que descarta o principal diagnóstico diferencial de carcinoma mamário, e principalmente as características morfológicas das células, possibilitaram chegar ao diagnóstico de adenocarcinoma apócrino misto com múltiplas metástases. Até onde se sabe esse é o primeiro relato de metástase cerebral de adenocarcinoma apócrino misto em cão.

Palavras- chave: neoplasia; glândula; cérebro

MIXED APOCRINE ADENOCARCINOMA WITH MULTIPLE METASTASES IN DOG

ABSTRACT

Mixed apocrine adenocarcinoma is an uncommon malignant neoplasm in dogs, with metastatic potential generally for lymph nodes and lungs. This study aimed to report a case of apocrine adenocarcinoma of the mixed type with multiple metastases, in an adult mixed breed dog. The animal was seen at the veterinary hospital - UFU with prostration, anorexia and hind limb paresis, with indication of pulmonary metastasis on chest radiography. Euthanasia was requested and the animal was sent to the animal pathology department at UFU for necropsy, where nodules were observed in the subcutaneous area of the axillary region, head, lung, liver,

omentum and brain. Macroscopically, these nodules were firm, with a whitish cut surface and central necrosis region, measuring between 0.2 and 5.0 cm in diameter. Samples of the affected organs were collected during necropsy to perform histopathology and immunohistochemistry to detect estrogen receptors. The macroscopic characteristics, the negative immunohistochemistry in all samples for estrogen receptors, which rules out the main differential diagnosis of breast carcinoma, and mainly the morphological characteristics of the cells, made it possible to arrive at the diagnosis of mixed apocrine adenocarcinoma with multiple metastases. As far as we know, this is the first report of cerebral metastasis of mixed apocrine adenocarcinoma in a dog.

Key words: neoplasm; gland; brain

INTRODUÇÃO

As glândulas sudoríparas são glândulas exócrinas que, dentre os animais domésticos, quando associadas à pele são consideradas apócrinas pelo modo de secreção (SAMUELSON, 2007). Essas glândulas possuem uma camada de células epiteliais cilíndricas circundadas por uma camada de células mioepiteliais fusiformes (SOUZA, et al., 2009).

O adenocarcinoma de glândula apócrina é uma neoplasia maligna, com maior incidência entre 8 e 13 anos de idade e sem predileção sexual nos cães (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2017). Quanto à predisposição racial, cães mestiços e Pastores Alemães são descritos como os mais acometidos (KYCKO et al., 2016).

O adenocarcinoma apócrino tem várias apresentações clínicas, incluindo massas nodulares intradérmicas e subcutâneas de tamanho variável (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2017). A excisão cirúrgica com ampla margem é geralmente o tratamento de escolha, no entanto, essa neoplasia pode apresentar recorrência local, invadir o sistema linfático e desenvolver metástases a distância associadas a prognósticos ruins (KYCKO et al., 2016).

O diagnóstico dos tumores das glândulas cutâneas é realizado através do exame histopatológico (GOLDSCHMIDT E HENDRICK, 2017). A determinação da origem celular e tipo histológico do tumor pode ser difícil, e nesses casos a imuno-histoquímica é a ferramenta de escolha para determinar a origem celular, entretanto são escassos os estudos imuno-histoquímicos das glândulas cutâneas em animais (VASCONCELOS et al., 2019), principalmente de glândulas cutâneas apócrinas.

De acordo com Goldschmidt e Hendrick (2017), o adenocarcinoma apócrino do tipo misto é uma neoplasia rara em todas as espécies, no entanto já foi descrito em cães (LAKKAWAR et al., 2016; MORITA et al., 2010), e também na espécie bovina (GULBAHAR et al., 2002). Os adenocarcinomas apócrinos são classificados como mistos quando apresentam proliferação do epitélio glandular, que é maligno, e células mioepiteliais, formando condroide ou metaplasia óssea (GOLDSCHMIDT E HENDRICK, 2017).

Este relato de adenocarcinoma apócrino misto apresentando múltiplas metástases em cadela destaca as características relevantes para identificá-lo e seus diagnósticos diferenciais, e em especial ocorrência de metástase cerebral, a qual revisão minuciosa de literatura, indicou que, até o momento nenhum caso foi relatado em cães.

RELATO DE CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia – MG (HV-UFU), uma cadela sem raça definida, castrada, com aproximadamente 10 anos de idade, apresentando prostração, anorexia e paresia de membros posteriores. O animal havia sido submetido a procedimento cirúrgico há um ano, para excisão de neoplasia mamária, mastocitoma em região inguinal e fibrossarcoma em membro pélvico direito na região de coxa.

Foram realizados exames clínicos, de imagem, com indicação de metástase pulmonar na avaliação radiográfica (figura 1-A), e laboratoriais (hemograma, avaliação sérica de creatina, alanina aminotransferase e albumina), esses últimos sem alterações. A eutanásia foi solicitada devido ao agravamento do estado clínico do animal e impossibilidade de tratamento cirúrgico e cura, com necropsia subsequente.

Durante o exame necroscópico, ao rebater a pele do animal, notou-se dois nódulos subcutâneos, um em região axilar direita, medindo 5 cm de diâmetro (figura 1-B), e outro em cabeça, infiltrando musculatura, medindo 3 cm de diâmetro, ambos eram firmes, encapsulados, não ulcerados, de coloração esbranquiçada, e ao corte apresentavam áreas centrais amolecidas fluindo líquido citrino.

Na avaliação macroscópica dos demais órgãos, o pulmão apresentava nódulos multifocais variando de 1 a 3 cm de diâmetro, de consistência firme, ao corte de coloração acastanhada com áreas centrais amolecidas fluindo líquido citrino. (figura 1-C). Fígado com nódulos multifocais, medindo aproximadamente 0,2 cm de diâmetro, firmes, de coloração esbranquiçada. Omento com nodulações medindo 1,5 cm de diâmetro, firmes, de coloração esbranquiçada, rangendo ao corte. Ao realizar cortes seriados do encéfalo, notou-se área circular de coloração brancacenta, em cérebro, na região de córtex occipital (figura 1-D).

Foi realizado *imprint* do nódulo da região axilar que revelou moderada quantidade de células arredondadas, dispostas em grupos, com citoplasma moderado e basofílico apresentando vacuolizações, núcleo central arredondado, com nucléolo por vezes evidente, moderado pleomorfismo celular com moderadas anisocitose e anisocariose na avaliação microscópica. Baseado nas características citológicas foi atribuído o diagnóstico de adenocarcinoma.

Amostras de órgãos foram coletadas durante a necropsia e fixadas em formol a 10%, para realização de exame histopatológico. Após fixação em formol o material foi clivado, incluído em parafina, cortados a 5 µm, corados por hematoxilina e eosina (H.E) e analisados em microscopia óptica. As amostras do tumor axilar e das metástases foram avaliadas quanto à

expressão de receptores de estrogênio por meio de imuno-histoquímica. A recuperação antigênica por calor foi realizada em panela de pressão por 20 minutos em tampão citrato pH 6. Para o bloqueio de peroxidase endógena utilizou-se água oxigenada e metanol 3% por 20 minutos. O anticorpo anti ER α policlonal (H-184, SantaCruz[®]) foi diluído 1:200 em soro albumina bovina (Amresco[®], 0332) (BSA) 1%. Os cortes receberam 100 μ l do anticorpo e foram incubados por 18 h, 4°C em câmara úmida. Como sistema de revelação utilizou-se anticorpo secundário biotilado e estreptavidina peroxidase (kit K069011 LSAB-Dako[®]). As lâminas foram lavadas com solução com PBS 1x, entre cada etapa. A reação foi revelada com cromógeno 3,3'-diaminobenzidina (DAB K3468- Dako[®]) e as lâminas contracoradas com hematoxilina de Harris, desidratadas e montadas. Secções de útero de cão fixadas em formol e embebidas em parafina foram utilizadas como controle positivo. E como controle negativo da reação e anticorpo primário foi substituído por diluente do anticorpo.

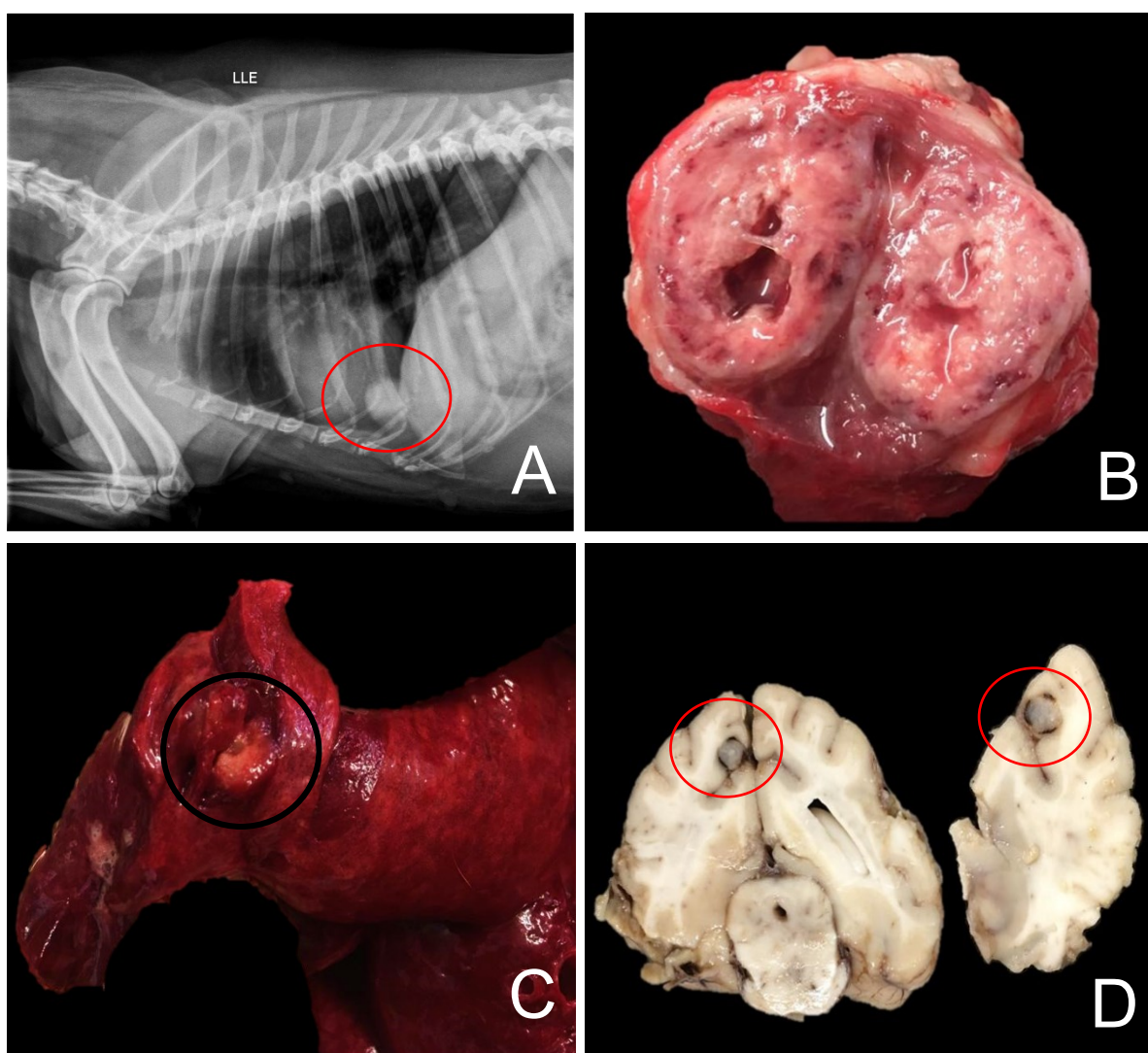


Figura 1: Cadela, sem raça definida com metástase em órgãos, (A) radiografia de tórax com presença de área circular radiopaca sobrepondo região de pulmão (círculo), compatível com metástase pulmonar; (B) superfície de corte de nódulo axilar, envolvido por cápsula, coloração esbranquiçada e área central de necrose; (C) superfície de corte de nódulo em pulmão (círculo); (D) fragmentos de cérebro após fixação com formol a 10% apresentando em substância cinzenta área circular de metástase (círculo).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação microscópica caracterizou morfologicamente um carcinoma apócrino misto. Os nódulos coletados apresentavam proliferação neoplásica de células epiteliais e proliferação das células mioepiteliais com metaplasia condroide. Células epiteliais arranjadas em estruturas acinares separadas por denso estroma fibrovascular, exibindo formato tendendo a cuboide, com citoplasma amplo eosinofílico, e núcleo variando de central a periférico, cromatina frouxa e nucléolo evidente. Moderado pleomorfismo celular, com moderadas anisocitose e anisocariose. Em média uma figura de mitose por campo de maior aumento. Foi observada também, grande área central de necrose e presença de infiltrado inflamatório misto, com predominância de linfócitos e neutrófilos (figura 2 - A e B). A idade do animal e as características macroscópicas e microscópicas deste caso corroboram com o que é descrito por Goldschmidt e Hendrick (2017).

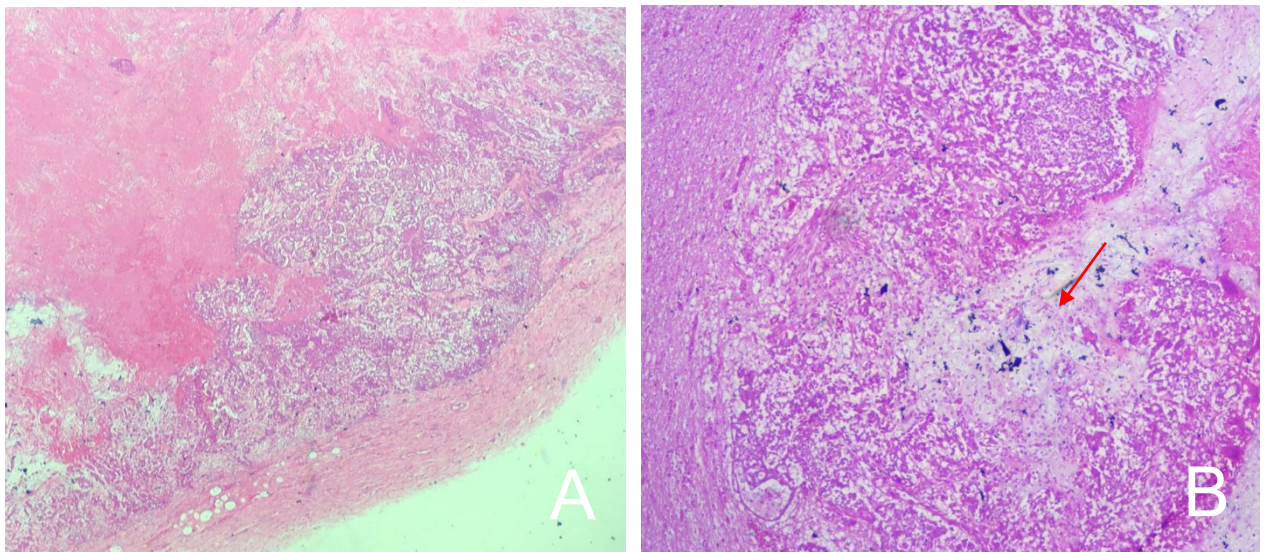


Figura 2: Cadela, sem raça definida diagnosticada com adenocarcinoma apócrino misto, em (A) fotomicrografia de fragmento do nódulo axilar apresentando necrose central, proliferação de células epiteliais em formações acinares, envolvida por cápsula de tecido conjuntivo, objetiva de 4x, H.E; (B) fotomicrografia de fragmento de cérebro com metástase, da esquerda para a direita observa-se tecido nervoso e proliferação de células epiteliais neoplásicas, e entremeado a este, ao centro da imagem (seta) presença de proliferação de células mioepiteliais sofrendo metaplasia cartilaginosa, objetiva de 4 x, H.E.

Nos cães, os locais onde essa neoplasia ocorre com maior frequência são cabeça e região inguinal e axilar (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2017), sendo que no presente relato estas foram as áreas onde os nódulos cutâneos foram identificados. Também se observou áreas císticas nas massas tumorais, apesar de Goldschmidt e Hendrick (2017) relatarem que as massas

nodulares podem apresentar degeneração central e necrose, mas a formação de cistos não é frequentemente encontrada.

O adenocarcinoma de glândulas apócrinas é pouco relatado e Vasconcelos et al. (2019) verificaram que carcinomas das glândulas sudoríparas apócrinas representaram 18,52% (5/27) dos casos de tumores de glândulas cutâneas em cães. Os adenocarcinomas apócrinos mistos são raros em todas as espécies (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2017) e representam apenas 0,1% das condições neoplásicas da pele, tecido subcutâneo e anexos em cães (JONES et al., 1996).

Os adenocarcinomas apócrinos dos animais domésticos são classificados de acordo com Organização Mundial da Saúde nos seguintes tipos: sólidos, tubulares, ductais e papilares/císticos (GOLDSCHMIDT et al., 1998). Os císticos podem mostrar invaginação do revestimento celular epitelial formando papilas (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2017). Com base na metaplasia ou malignidade dos componentes mioepiteliais dos tumores, esses são classificados em complexo, misto ou carcinosarcoma (GOLDSCHMIDT et al., 1998).

Desta forma, histologicamente os adenocarcinomas apócrinos se apresentam como massas subdivididas em lóbulos por trabéculas fibrosas. As células neoplásicas geralmente têm um amplo citoplasma eosinofílico, núcleos redondos a ovóides, com nucléolos proeminentes. Existe uma variável taxa mitótica, geralmente de uma a quatro mitoses por campo de 400×. Essas neoplasias, quando se infiltram na derme profunda e subcutânea apresentam uma resposta desmoplásica (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2017).

Os adenocarcinomas apócrinos mistos apresentam proliferação do epitélio glandular, que é maligno, e células mioepiteliais, formando condroide ou metaplasia óssea. As células apócrinas neoplásicas mostram pleomorfismo e atividade mitótica, e há um acompanhamento da proliferação periglandular das células mioepiteliais (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2017).

Os nódulos presentes em região axilar direita, cabeça, pulmão, fígado, omento e córtex cerebral apresentavam características microscópicas semelhantes, sendo então caracterizadas metástases pulmonar, hepática, omental e cerebral.

O animal do presente caso tinha histórico de neoplasias retiradas cirurgicamente há um ano, incluindo neoplasia mamária. A diferenciação histológica entre adenocarcinoma apócrino e adenocarcinoma mamário primário é muito difícil, já que as glândulas mamárias são glândulas apócrinas modificadas (GOLDSCHMIDT E HENDRICK, 2017), porém a localização axilar da neoplasia, que é o sítio primário, indica ser uma glândula apócrina sudorípara.

Na técnica de imuno-histoquímica os anticorpos positivos para glândulas apócrinas, como a antiqueratina 14, vimentina, P63, calponina, EGFR, também reagem para glândulas mamárias (VASCONCELOS et al., 2019), desta forma, essa técnica isolada não se mostra eficaz para a diferenciação da neoplasia de ambas as glândulas.

Para evidenciar que se tratava de adenocarcinoma apócrino misto, realizou-se avaliação imuno-histoquímica para detecção de receptores de estrógeno. Os receptores de estrógeno são expressos por diferentes tipos celulares, incluindo tecido mamário e uterino (RAMOS-VARA E BORST, 2017), o que não ocorre na glândula apócrina sudorípara.

A avaliação imuno-histoquímica foi realizada tanto para o tumor axilar como para as amostras de tecidos com metástases e foi negativa em todos os casos. Apesar da expressão do receptor de estrógeno ser inferior em tumores mamários malignos quando comparado aos benignos (RAMOS-VARA E BORST, 2017), a não expressão de receptores de estrógeno corrobora o diagnóstico de adenocarcinoma apócrino misto.

Park et al. (2008) relataram a ocorrência simultânea de adenocarcinoma de glândula sudorípara apócrina e carcinoma complexo mamário em massas localizadas na mama. O cão objeto do presente relato possuía histórico de exérese de tumores em região de mama há um ano, porém o diagnóstico histológico não era conhecido. Assim, a ocorrência simultânea do adenocarcinoma apócrino misto e outro tipo de tumor na região da mama não pode ser descartada.

O diagnóstico de adenocarcinoma apócrino misto com múltiplas metástases foi estabelecido através das características macroscópicas, da ausência de expressão de receptores de estrógeno no estudo imuno-histoquímico e principalmente pelas características morfológicas das células.

No presente caso, apesar do tamanho relativamente pequeno do tumor, o paciente já apresentava metástases, assim como relatado por Baharak et al. (2012) em cão com adenocarcinoma apócrino primário de 5,5 cm e metástase pulmonar. De acordo com Goldschmidt e Hendrick (2017), aproximadamente 70% dos tumores apócrinos caninos são de natureza benigna, mas os malignos tendem a recorrer localmente e metastizar para os linfonodos regionais e para os pulmões, como no caso relatado por Rodaski e Werner (2009). Porém, no presente relato, apesar da metástase em pulmão e em outros órgãos, os linfonodos regionais avaliados se encontravam livres, sugerindo metástase por via hematogênica, o que corrobora com a presença de metástase cerebral.

Simko et al. (2003) relataram menos de 2% dos cães com adenocarcinoma apócrino apresentando metástase à distância. Metástases de adenocarcinoma apócrino em cão já foram

relatadas em pulmão (BAHARAK et al., 2012), osso e medula óssea (MORITA et al., 2010). Um relato apresenta metástase dessa neoplasia em fígado, rins, baço e parede intestinal em um leão (KADAM et al., 2018). Entretanto, metástase cerebral foi relatada apenas em humanos (SHIMATO et al, 2006), não sendo até o momento relatada em cão.

CONCLUSÃO

Considerando as semelhanças macroscópicas entre adenocarcinoma apócrino misto e outros tumores glandulares, a análise histopatológica é essencial para o correto diagnóstico desta lesão, e a imuno-histoquímica contribui para descartar alguns diagnósticos diferenciais. É importante notar que apesar da localização cutânea e a baixa frequência deste tipo de neoplasia, o adenocarcinoma apócrino misto pode ser metastático, inclusive com metástase para o sistema neural, sendo este o primeiro relato de ocorrência de adenocarcinoma apócrino misto com metástase cerebral em cão.

REFERÊNCIAS

- BAHARAK, A., REZA, K., SHAHRIAR, D., OMID, A., DARUOOSH, V., NASRIN, A. Metastatic apocrine sweat gland adenocarcinoma in a terrier dog. **Asian Pacific journal of tropical biomedicine**, v. 2, n. 8, p. 670-672, 2012.
- GOLDSCHMIDT, M.H., DUNSTAN, R.W., STANNARD, A.A., VON TSCHAMAR, C., WALDER, E.J., YARGAR, J.A. Histological classification of epithelial and melanocytic tumours of skin of domestic animals. **World Health Organization International Histological Classification of Spontaneous Animal Tumours**, v. 3, p. 22-23, 1998.
- GOLDSCHMIDT M.H., HENDRICK M.J. Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN D.J. **Tumors in Domestic Animals**, 5th ed., Iowa, USA; Iowa State Press, 2017.
- GULBAHAR, M. Y., ALKAN, I., ASLAN, L., & GOLEN, I. Mixed apocrine sweat gland tumor of the tail in a cow. **Veterinary pathology**, v. 39, n. 2, 2002, p.281-285.
- JONES, T.C, HUNT, R.D., KING, N.W. *Veterinary Pathology*. 6th ed., Baltimore USA; William and Wilkin, 1996.
- KADAM, R. G., KARIKALAN, M., MATHUR, A., SREELEKSHMY, M., MOHAN, S. C., & SHARMA, A. K. Papillary adenocarcinoma of sweat gland with multiorgan metastases in lion (*Panthera leopersica*). **Indian Journal of Veterinary Pathology**, v. 42 n. 2, p.142-145, 2018.
- KYCKO, A., JASIK, A., BOCIAN, L., OTROCKA-DOMAGALA, I., MIKIEWICZ, M., SMIECH, A., & MADEJ, J. A. Epidemiological and histopathological analysis of 40 apocrine sweat gland carcinomas in dogs: a retrospective study. **Journal of Veterinary Research**, v.60, n.3, p.331-337, 2016.
- LAKKAWAR, A. W., KUMAR, R., NAIR, M. G., VARSHNEY, K. C., BALAGOPALAN, T. P., & RAMESH KUMAR, B. Mixed apocrine gland tumour in a german shepherd dog. **European Journal of Biomedical**, v.3, n.4, p.436-440, 2016.
- MORITA, R., JIN, M., OGAWA, B. I., KUWATA, K., SHIBUTANI, M., & MITSUMORI, K. A mixed apocrine gland tumor with metastases to the bone and bone marrow in a miniature poodle. **Journal of Toxicologic Pathology**, v.23, n.2, 95-98, 2010.
- PARK, J. S., JUNG, J. Y., JO, S. H., CHEONG, J., KANG, T. Y., & KIM, J. H. Concurrent occurrence of apocrine sweat gland adenocarcinoma and mammary gland complex adenoma in a dog. **Korean Journal of Veterinary Research**, v.48, n.3, p.311-316, 2008.
- RAMOS-VARA, J. A., BORST, L. B. *Immunohistochemistry: fundamentals and applications in oncology* (pp. 44-87). Ames, Iowa: Wiley Blackwell. In: Meuten D.J. **Tumors in Domestic Animals**, 5th ed., Iowa, USA; Iowa State Press, 2017; 74-76.
- RODASKI, S., WERNER, J. Neoplasias de pele. *DALECK, CR; DE NARDI, AB; RODASKI, S. Oncologia em Cães e Gatos. São Paulo: Roca, 254-297, 2009.*

SAMUELSON, A. D. Tratado de histologia veterinária. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2007.

SHIMATO, S., WAKABAYASHI, T., MIZUNO, M., NAKAHARA, N., HATANO, H., NATSUME, A., YOSHIDA, J. Brain metastases from apocrine carcinoma of the scalp: case report. **Journal of neuro-oncology**, v.77, n.3, p. 285-289, 2006.

SIMKO, E., WILCOCK, B.P., YAGER, J.A. A retrospective study of 44 canine apocrine sweat gland adenocarcinomas. **The Canadian Veterinary Journal**, v.44 p.38–42, 2003.

SOUZA, T. M., FIGHERA, R. A., KOMMERS, G. D., BARROS, C. S. Aspectos histológicos da pele de cães e gatos como ferramenta para dermatopatologia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.2, p.177-190, 2009.

VASCONCELOS, J. S., SIQUEIRA, R. A. S., LUCENA, R. B., DANTAS, A. F. M., & ALVES, A. G. A. Caracterização anatomopatológica e imuno-histoquímica dos tumores das glândulas cutâneas em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.71, n.2, p. 411-424, 2019.