

Estudo retrospectivo de 18 neoplasmas do endotélio vascular em olhos de cães da cidade de Curitiba, Paraná

Retrospective evaluation of 18 ocular vascular endothelial neoplasms in dogs from Curitiba, Parana, Brazil

Leticia Olbertz - Médica Veterinária, Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFPR. Laboratório de Oftalmologia Comparada da UFPR. E-mail: leticia.olbertz@gmail.com

Rafaelle Cristine Dea - Graduanda em Medicina Veterinária pela UFPR. Laboratório de Oftalmologia Comparada da UFPR. E-mail: rafa_cris_dea@hotmail.com

Ana Leticia Groszewicz de Souza - Médica Veterinária, Mestre, Doutora. Especialista autônoma em oftalmologia veterinária. E-mail: analetsmv@yahoo.com.br

João Alfredo Kleiner - Médico Veterinário, Mestre. Especialista autônomo em oftalmologia veterinária. Vetweb Oftalmologia Veterinária. E-mail: vet@vetweb.com.br

Lenita Pessoa - Médica Veterinária. Especialista autônoma em oftalmologia veterinária. E-mail: oftalvet@ig.com.br

José Ricardo Pachaly - Médico Veterinário, Mestre, Doutor, Pós-Doutor. Professor Titular do Programa de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense - UNIPAR, Umuarama, PR, Brasil. Diretor Científico do Instituto Brasileiro de Especialidades em Medicina Veterinária - ESPECIALVET, Maringá, PR, Brasil. E-mail: pachaly@uol.com.br

Fabiano Montiani-Ferreira - Médico Veterinário, Mestre, PhD. Professor Adjunto IV do Departamento de Medicina Veterinária da UFPR. Laboratório de Oftalmologia Comparada da UFPR, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: montiani@ufpr.br

Olbertz L, Dea RC, Souza ALG, Kleiner JA, Pessoa L, Pachaly JR, Montiani-Ferreira F. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais de Estimação; 2012; 10(33); 1-637.

Resumo

Nos cães, os neoplasmas oculares com origem no endotélio vascular são o hemangioma e o hemangiossarcoma. Neste estudo investigou-se o comportamento epidemiológico de 18 casos de neoplasmas do endotélio vascular (cinco hemangiomas e 13 hemangiossarcomas) em olhos de 17 cães da cidade de Curitiba, Paraná. A maioria dos achados corrobora os dados da literatura, excetuando-se a prevalência racial previamente descrita, por se tratar do primeiro estudo brasileiro sobre o assunto. Neoplasmas em olhos de cães apresentam prognósticos diferentes, de acordo com o tipo celular, sem relação diagnóstica ou prognóstica com seu tamanho, e sempre devem ser encaminhados para análise histopatológica, embasando o tratamento específico e estudos epidemiológicos.

Palavras-chave: hemangioma, hemangiossarcoma, histopatologia, oftalmologia veterinária.

Abstract

In dogs, the ocular vascular endothelial neoplasms are hemangioma and hemangiosarcoma. There was investigated the epidemiological behavior of 18 ocular vascular endothelial neoplasms (five hemangiomas and 13 hemangiosarcomas) in 17 dogs from Curitiba, Paraná, Brazil. Our main results corroborate the literature, with the exception of the previously described racial prevalence, because this is the first study performed in Brazil about these tumors. Ocular tumors in dogs have different prognoses, according to the cell type, and do not show diagnostic or prognostic relation with their size. They should always be sent to histopathological analysis, supporting specific treatment and epidemiological studies.

Keywords: hemangioma, hemangiosarcoma, histopathology, veterinary ophthalmology.

Introdução

Nos cães, os neoplasmas oculares com origem no endotélio vascular são o hemangioma (HA) e o hemangiossarcoma (HSA). Embora sejam sub-relatados, tais neoplasmas comumente acometem a conjuntiva da margem lateral da terceira pálpebra e a conjuntiva bulbar tempo-

ral, e raramente há comprometimento das pálpebras e outras estruturas oculares (1,2). Não existiam dados sobre a epidemiologia desses neoplasmas em cães no Brasil, e a literatura estrangeira relata ocorrência absoluta de 65% de HA e 35% de HSA (3).

Neste artigo são relatados os dados epidemiológicos de 18 casos de neoplasmas do endotélio vascular encon-

trados nos anexos oculares de 17 cães (cinco hemangiomas e 13 hemangiossarcomas) da cidade de Curitiba, Paraná. Avaliou-se sexo, idade e raça dos cães acometidos, bem como localização e tamanho dos neoplasmas.

Material e Método

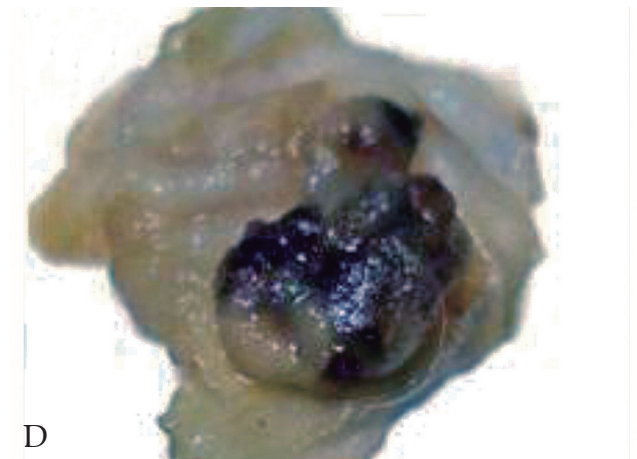
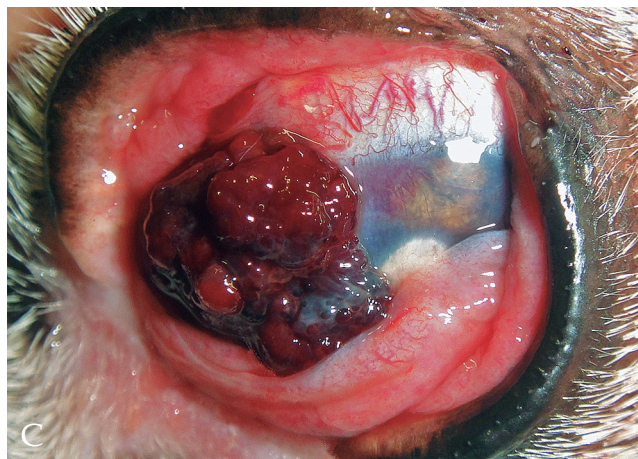
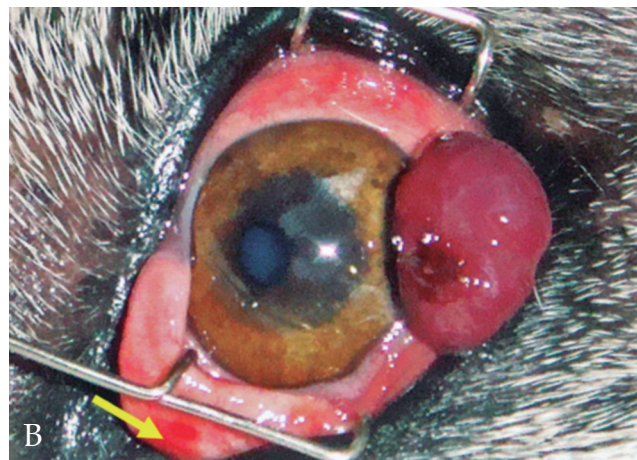
Dezoito casos de neoplasmas do endotélio vascular nos anexos oculares de 17 cães (duas ocorrências em um mesmo animal, figura 1) foram encontrados num estudo retrospectivo de casos dos principais centros de oftalmologia veterinária da cidade de Curitiba, Paraná, num período de cinco anos. Os tecidos analisados foram colhidos cirurgicamente com fins de diagnóstico e tratamento curativo, fixados em solução de formol a 10%, incluídos em blocos de parafina, cortados em micrótomo a 5,0 μ m e corados pela técnica de Hematoxilina e Eosina de Harris para avaliação histopatológica.

Os critérios de inclusão dos cães foram disponibi-

lidade de informações sobre sexo, idade, raça, tamanho do neoplasma, diagnóstico final (hemangioma - HA ou hemangiossarcoma - HSA) e localização anatômica, subdividida em olho esquerdo (*oculum sinister* - OS), olho direito (*oculum dexter* - OD), ambos os olhos (*oculum uniterque* - OU), conjuntiva bulbar, conjuntiva palpebral e margem de terceira pálpebra.

Todos os casos coligidos foram incluídos no estudo, gerando dados totais ou parciais sobre os critérios de inclusão estabelecidos. Num Dogo Argentino com 11 anos de idade, concomitantemente com HA na conjuntiva bulbar temporal de olho esquerdo, observou-se uma mancha avermelhada em margem de terceira pálpebra (figuras 1 e 2). O exame histopatológico dessa lesão revelou não se tratar de neoplasma, mas o caso será detalhado a seguir.

Os resultados obtidos foram organizados na forma de proporções, e analisados estatisticamente pelo Teste Exato de Fisher não pareado. As médias de idade de acometimento por HA e HSA, e a diferença de tamanho entre HA e HSA foram comparadas pelo Teste t de Student, considerando-se significativos valores de $P < 0,05$.



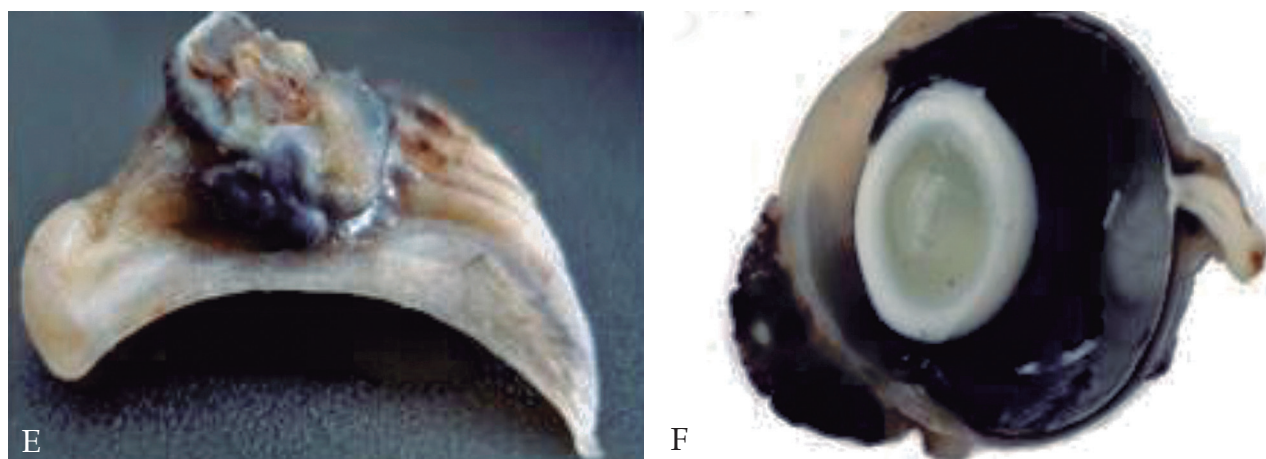


Figura 1 - Imagens fotográficas do aspecto macroscópico de alguns hemangiomas (HA) e hemangiossarcomas (HSA) oculares originários do endotélio vascular, selecionados em cinco cães da cidade de Curitiba, Paraná. A) HSA localizado na região perilímbica temporal do olho esquerdo de um cão da raça Boxer, com nove anos de idade. Nota-se que a massa exofítica de coloração róseo-avermelhada invade o estroma corneano, causando edema de córnea; B) HA localizado na região perilímbica do olho esquerdo de um cão da raça Dogo Argentino, com 11 anos de idade. Além da massa neoplásica observa-se uma mancha avermelhada (seta amarela) na terceira pálpebra, cuja análise microscópica revelou tratar-se de proliferação vascular benigna, provavelmente uma lesão em estágio pré-neoplásico; C) HA localizado no olho esquerdo de uma cadela sem raça definida, com 10 anos de idade. Observa-se uma massa exofítica multilobulada de coloração avermelhada no aspecto nasal do limbo, relacionado à qual havia histórico de sangramento contínuo; D) HSA localizado na conjuntiva bulbar temporal do olho esquerdo de uma cadela, Boxer, com nove anos de idade, após fixação em solução de formol a 10%. Este neoplasma media apenas 4,5x3,5x2,0 mm. No olho contralateral do mesmo animal havia outra massa, medindo 18,0x14,0x7,0 mm, diagnosticada como HA; E) HSA localizado na terceira pálpebra de um olho de um cão da raça Dogo Argentino, com 10 anos de idade, após fixação em solução de formol a 10%; F) HA já apresentado na Figura 1C, após fixação em solução de formol a 10% e corte no eixo axial do bulbo ocular. Após a fixação o neoplasma tornou-se mais escuro, e nota-se que invade o estroma superficial da córnea.

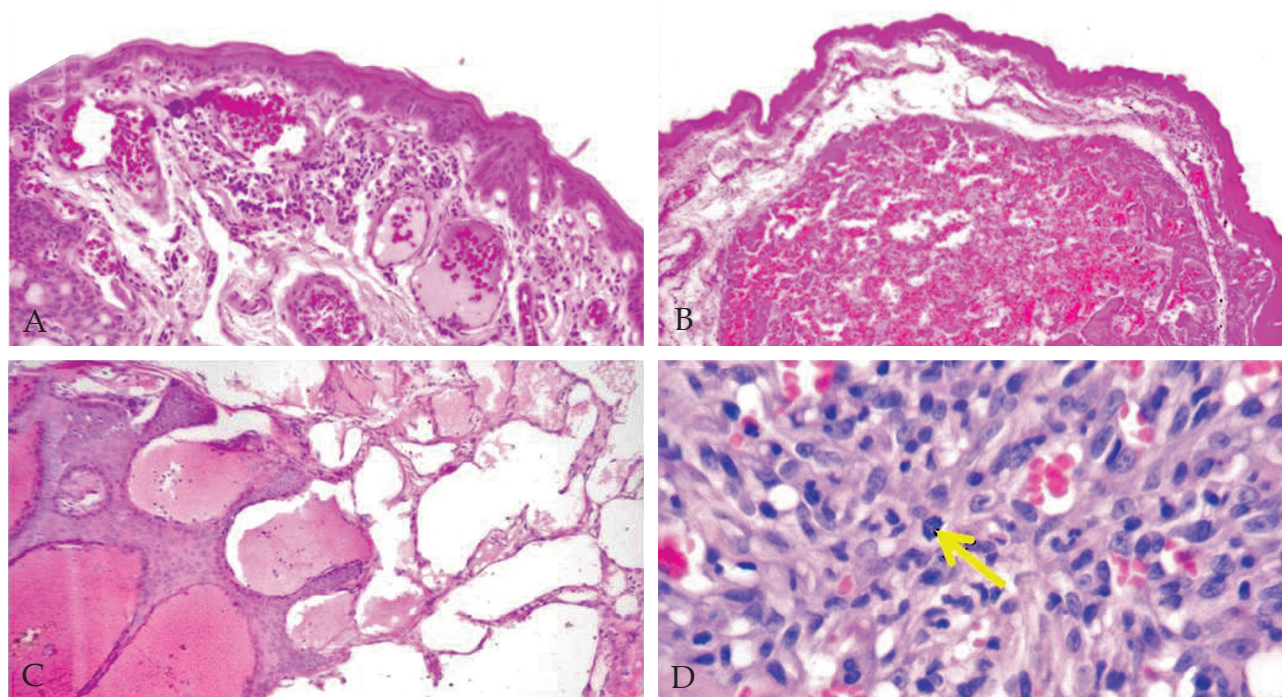


Figura 2 - Fotomicrografias do aspecto microscópico de algumas proliferações vasculares oculares selecionadas em quatro cães da cidade de Curitiba, Paraná. A) Proliferação vascular benigna na face palpebral da terceira pálpebra de um cão da raça Dogo Argentino, com 11 anos de idade (caso apresentado na Figura 1B). Observam-se vasos sanguíneos bem diferenciados, proliferados e congestionados, sem sinais de transformação neoplásica (H.E., x10); B) Hemangioma na região perilímbica do olho esquerdo do mesmo cão da Figura 1A. Nota-se proliferação nodular bem delimitada de vasos sanguíneos bem diferenciados, sem invasão tecidual profunda, com características de benignidade (H.E., x4); C) Hemangioma localizado no olho esquerdo de uma cadela sem raça definida, com 10 anos de idade (caso apresentado nas Figuras 1C e 1F). Nota-se proliferação de vasos sanguíneos bem diferenciados que coalescem (H.E., x20); D) Hemangiossarcoma localizado na terceira pálpebra de um olho de um cão da raça Dogo Argentino, com 10 anos de idade (caso apresentado na Figura 1E). Nota-se proliferação de células alongadas moderadamente diferenciadas formando bloco compacto, e poucas estruturas vasculares irregulares que contêm sangue, com uma figura mitótica (seta amarela). O índice mitótico deste neoplasma era de sete figuras mitóticas em 10 campos em aumento de 40 vezes, com figuras mitóticas aberrantes (H.E., x40).

Resultados e Discussão

Todos os casos sofreram análise histopatológica (figura 2) e nenhum caso deixou dúvida a respeito do diagnóstico, não sendo necessário outro tipo de análise. Nos casos de HSA indiferenciado indica-se imuno-histoquímica, utilizando o fator VIII da coagulação como marcador celular (4,5).

O grau de atipia celular, principalmente anisocariose e índice mitótico, é importante na distinção entre HA e HSA [1], e a distinção entre HA e HSA também é feita pelo grau de invasão tecidual. Nos cães, entretanto, isso não gera grande diferença, pois a excisão cirúrgica com margens limpas costuma ser curativa (6,7).

Os dados da literatura estrangeira citam que 65% dos casos de neoplasmas do endotélio vascular nos olhos de cães são HA, e 35% são HSA (3), contrastando ao que foi observado neste estudo, em que 76,4% (13 observações) dos casos foram diagnosticados como HSA e 23,6% (cinco observações) como HAS. Todavia, apesar de ter chamado a atenção, a maior ocorrência de HSA observada neste estudo não foi significativa.

Não houve predileção significativa por sexo, sendo acometidos 11 machos (64,7%) e seis fêmeas (35,3%). Quanto à raça, seis (35,3%) animais eram Boxers, três (17,6%) eram Dogos Argentinos, dois (11,8) eram mestiços e os seis restantes (35,3%) eram representados por um Pitt Bull, um Border Collie, um Fox Terrier, um Beagle, um Pinscher e um Dálmata. Dentre as raças observadas neste estudo, apenas Boxer e Dálmata são mencionadas pela literatura estrangeira como predispostas (8).

Tipicamente, os cães afetados por HA e HSA têm entre oito e 13 anos de idade, sendo de 8,5 anos a média de idade para apresentação desses tumores (9). Neste estudo a média de idade dos animais acometidos foi de oito \pm 2,8 anos, compatível com o citado na literatura. Um estudo sobre HA e HSA conjuntivais (8) relata que os cães acometidos por HA são ligeiramente mais jovens que os afetados por HSA, embora essa diferença não tenha sido significativa. No presente trabalho os cães afetados por HA também foram ligeiramente mais jovens (média de 7,4 anos) do que os diagnosticados com HSA (média de 8,4 anos), diferença também não significativa.

De acordo com a localização anatômica (figura 1) e com a organização dos grupos, os resultados obtidos foram os seguintes:

1) Localização no olho direito (OD), olho esquerdo (OS) ou bilateral (OU) foi determinada em 17 casos de 18 observações, sendo 12 (70,5%) no OS, três (17,5%) no OD, uma (6,0%) no OU e uma (6,0%) não determinada.

2) Localização na conjuntiva bulbar ou na conjuntiva palpebral foi determinada em 13 casos (72,2% do total de 18 observações), sendo um caso na conjuntiva palpe-

bral (7,7% dos casos conjuntivais), 12 casos na conjuntiva bulbar (92,3% dos casos conjuntivais) e cinco em outras regiões dos anexos oculares. Dos casos da conjuntiva bulbar, sete ocorreram na porção temporal (58,4% do total na conjuntiva bulbar), dois na porção nasal (16,6% do total da conjuntiva bulbar), e em três observações (25% do total na conjuntiva bulbar) não foi possível determinar a porção acometida da conjuntiva. Dos sete casos da conjuntiva bulbar temporal, quatro tiveram origem no limbo e proliferaram sobre a córnea, e dos dois casos da conjuntiva bulbar nasal, um teve origem no limbo e proliferou sobre a córnea. Portanto, cinco casos (41,6%) dos 12 ocorridos na conjuntiva bulbar ocorreram no limbo e proliferaram sobre a córnea. Quatro casos (33,4%) não proliferaram sobre a córnea, e também não tiveram origem no limbo, e em três observações (25,0%) essa correlação não pode ser estabelecida por falta de dados.

3) Localização na conjuntiva da margem da terceira pálpebra foi determinada em quatro casos (22,2% das 18 observações).

4) Localização precisa não foi determinada em um caso (5,5% do total de 18 observações), sabendo-se que o neoplasma ocorreu na pálpebra inferior, sem possibilidade de determinar se ocorreu em OS ou OD, e se houve acometimento de conjuntiva palpebral.

Foi possível observar que os neoplasmas do endotélio vascular nos olhos de cães ocorreram principalmente no olho esquerdo (ao menos 12, ou 70,5%), embora esta diferença não tenha sido significativa, contrariando as observações de Pirie *et al.* (8), que relataram tendência significativamente maior de comprometimento do olho direito por HA e HSA. Com relação à predileção por conjuntiva palpebral ou conjuntiva bulbar, houve maior incidência na conjuntiva bulbar, com diferença significativa ($P=0,03$).

Relata-se que aproximadamente 30% dos casos de tumores do endotélio vascular na conjuntiva de cães são bilaterais (1,6), e neste estudo somente um cão apresentou ocorrência bilateral, na conjuntiva bulbar temporal de ambos os olhos. Não dispomos de informação sobre a eventual ocorrência tardia do neoplasma no olho contralateral, nos outros 16 animais, pois esses cães não retornaram aos centros oftalmológicos participantes do estudo.

Em 13 (72,2%) observações, o neoplasma ocorreu na conjuntiva bulbar, e sete desses casos (58,4%) ocorreram na região temporal. O estudo retrospectivo realizado por Pirie *et al.* (8) indicou a margem da terceira pálpebra como sítio de maior ocorrência desses neoplasmas, secundada pela conjuntiva bulbar temporal. Ao contrário do relatado na literatura, no presente estudo o local mais acometido foi a conjuntiva bulbar temporal (22% dos casos), seguida pela margem da terceira pálpebra, embora sem diferença significativa. Vale citar que os autores su-

praticados analisaram 108 casos de HA e HSA, enquanto no presente estudo tivemos acesso a 18 casos, havendo considerável diferença amostral. Outros autores mencionam a conjuntiva bulbar perilimbal como sítio de maior ocorrência de HA e HSA (5,10).

O local de predileção para a ocorrência (conjuntiva bulbar temporal e margem da terceira pálpebra) e o aumento do risco para cães que vivem em maiores altitudes sugerem que a ocorrência dos neoplasmas oftálmicos seja desencadeada por lesão actínica crônica, como é sabido que ocorre nos hemangiomas e hemangiossarcomas cutâneos (1). Num recente estudo imuno-histoquímico sobre HA e HSA conjuntivais em cães há evidências de que a lesão actínica crônica tenha um papel fundamental no desenvolvimento desses tumores (2). Todos os casos diagnosticados no presente estudo são referentes a cães da cidade de Curitiba, Paraná, com altitude média de 980 metros. Entretanto, não foi correlacionada a altitude da cidade e a intensidade dos raios ultra-violeta no período de estudo, bem como não há informações sobre eventual exposição crônica dos animais estudados à radiação solar.

Cinco (41,6%) dos 12 casos observados na conjuntiva bulbar ocorreram no limbo e proliferaram sobre a córnea. Quatro (33,4%) não proliferaram sobre a córnea (e também não tiveram origem no limbo), e em 25% dos casos essa correlação não pode ser estabelecida por falta de dados. A córnea não foi sítio primário em nenhum caso, mas os cinco casos originários do limbo invadiram o tecido corneano, mais especificamente entre o epitélio e o estroma anterior (superficial) da córnea (figura 1). Estudos anteriores sobre esse tipo de neoplasma nos olhos de cães (9) mencionam que HA e HSA nessas localizações nunca tenham origem na córnea, por se tratar de estrutura avascular, e acreditam que os neoplasmas que invadem a córnea sejam originários de vasos sanguíneos do limbo. O grande percentual de acometimento corneano faz com que alguns oftalmologistas veterinários suspeitem de neoplasma corneano primário, o que é rotineiramente descartado na análise histopatológica.

Os dados da literatura indicam que os neoplasmas do endotélio vascular na conjuntiva dos olhos de cães iniciam como pequenas manchas vermelhas sem atipia celular, classificadas histologicamente como teleangiectasias ou proliferações vasculares beninas, cuja excisão cirúrgica tem grandes chances de sucesso (6,7,9). A mancha avermelhada excisada da margem da terceira pálpebra do Dogo Argentino mencionado anteriormente foi histologicamente identificada como proliferação vascular benigna (figura 2). Acreditamos que se trate da lesão inicial que pode dar origem aos neoplasmas do endotélio vascular nos olhos de cães, e no caso estudado não houve recidiva até 18 meses após a cirurgia. Julgamos importante

comentar sobre essa lesão, mesmo não sendo neoplásica, por ser relatada na literatura como alteração vascular prévia ao desenvolvimento de HA e HSA, mas não a contabilizamos nos dados absolutos apresentados.

Com relação ao tamanho, não houve diferença significativa entre HA e HSA, mas notou-se curiosa tendência do HSA ser menor que o HA. É possível que o número de animais observados não tenha sido suficiente para estabelecer significância, pois se observou valor de $P=0,07$, próximo do valor de $P<0,05$ em que se poderia considerar que a diferença não ocorrera ao acaso. De qualquer forma, a média de volume para HA (1.904,8 mm³) foi bastante superior à média de volume observada para HSA (693,04 mm³). O mesmo ocorreu com a mediana, que foi de 1.666,0 mm³ para HA e 280,0 mm³ para HSA.

Os hemangiossarcomas mais agressivos podem invadir os tecidos oculares, de maneira que se indica enucleação ou excisão de grande parte da conjuntiva, esclera e parte da córnea (4,9). O índice metastático de HA e HSA conjuntivais em cães é bastante baixo e considerado até mesmo inexistente por alguns autores, mesmo quando se observa importante grau de atipia celular nos hemangiossarcomas (4,7).

Neste estudo nenhum dos cães retornou aos centros de diagnóstico em oftalmologia com sinais de metástase ou recidiva. Entretanto, não se colheram dados sobre o prognóstico dos tumores nos animais estudados, de forma que não se pode avaliar o potencial metastático dos casos apresentados. Cabe citar que o HSA conjuntival primário deve sempre ser distinguido do HSA metastático para a conjuntiva (11).

Os 18 casos diagnosticados representaram 15,13% do total de neoplasmas oculares e 19% dos neoplasmas dos anexos oculares diagnosticados nos centros de oftalmologia veterinária participantes do presente estudo.

Pode-se dizer que, embora sub-relatados, os neoplasmas originários do endotélio vascular dos olhos de cães são comuns, e continuarão a ser estudados com vistas a melhor caracterização.

Conclusão

Proliferações teciduais nos olhos e anexos oculares de cães, em especial o HA e o HSA, devem ser melhor estudadas e caracterizadas, para que os dados epidemiológicos obtidos possam ser comparados com os dados da literatura estrangeira, e se estabeleça se seguem ou não os mesmos padrões.

As características referentes aos casos de HA e HSA deste estudo, como raça, diagnóstico final e localização anatômica, sugerem que novos estudos sejam realizados para melhor definição sobre os dados epidemiológicos

no Brasil. O fato do HSA ter prevalecido sobre o HA neste estudo, indica que o protocolo terapêutico seja rapidamente instituído, e que o tecido excisado seja encaminhado para análise histopatológica. Como muitas vezes o HSA se mostrou macroscopicamente menor que o HA, é importante que os clínicos oftalmologistas não aguardem maior desenvolvimento do tumor e não se deixem iludir, pois pequeno tamanho não é indício de que o neoplasma seja benigno.

Referências

1. Wilcock B. Eye, eyelids, conjunctiva and orbit. In: McGavin MD, Zachary JF, editores. *Pathologic basis of veterinary disease*. Saint Louis: Mosby Elsevier; 2007a. p. 1412.
2. Chandler HL, Newkirk KM, Kusewitt DF, Dubielzig RR, Colitz CMH. Immunohistochemical analysis of ocular hemangiomas and hemangiosarcomas in dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2009; 12 (2): 83-90.
3. Dubielzig RR, Ketring KL, McLellan GJ, Albert DM. *Veterinary ocular pathology: a comparative review*. London: Saunders Elsevier; 2010. p. 188-189.
4. Dubielzig RR. Tumors of the eye. In: Meuter DJ, editor. *Tumors in domestic animals*. 4ª edição. Iowa: Blackwell Publishing; 2002. p. 743.
5. Grahn BH, Peiffer RL. *Fundamentals of veterinary ophthalmic pathology*. In: Gelatt KN, editor. *Veterinary Ophthalmology*. 4ª edição. Vol. I. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p. 417-418.
6. Wilcock B, Dubielzig RR, Render JA. *Histological classification of ocular and otic tumors of domestic animals*. Washington: The Armed Forces Institute of Pathology and WHO; 2002. p. 19-20.
7. Wilcock B. Eye and ear. In: Maxie MG, editor. *Jubb, Kennedy and Palmer's pathology of domestic animals*. 5ª edição. Vol. I. London: Elsevier; 2007b. p. 537.
8. Pirie CG, Knollinger AM, Thomas CN, Dubielzig RR. Canine conjunctival hemangioma and hemangiosarcoma: a retrospective evaluation of 108 cases (1989-2004). *Veterinary Ophthalmology* 2006; 9 (4): 215-226.
9. Montiani-Ferreira F, Wouk AFPF, Lima AS, Kleiner JA, Muzolon P. Neoplasias oculares. In: Daleck CR, Nardi AB de, Rodaski S, editores. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca; 2009. p. 298-299.
10. Wilcock B. Ocular and otic tumors. In: Baba AI, Cătoi C, editores. *Comparative oncology*. Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy; 2007c. p. 432.
11. Miller PE, Dubielzig RR. Ocular tumors. In: Withrow SJ, Vail DM, editores. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4ª edição. Saint Louis: Saunders Elsevier; 2007. p. 687-688.

Recebido para publicação em: 02/08/2012.

Enviado para análise em: 07/08/2012.

Aceito para publicação em: 22/08/2012.