

Dermatofibrose nodular e cistoadenocarcinoma renal em um cão da raça Pastor Alemão: Relato de Caso

Nodular dermatofibrosis and renal cystadenocarcinoma in a German shepherd dog: case report

Rosane Brettu Grezzana – Pós-graduanda em Dermatologia Veterinária; Médica Veterinária Autônoma. E-mail: ro.dogs@hotmail.com
Ana Paula S. Cerdeiro – Pós-graduanda em Dermatologia Veterinária; Médica Veterinária Autônoma. E-mail: anacerdeiro@veterinaria.med.br
Renata Assis Casagrande – Prof^a Dra. em Patologia Veterinária da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC). E-mail: renata.casagrande@udesc.br

Grezzana RB, Cerdeiro APS, Casagrande RA. Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 2014; 3(11); 350-354.

Resumo

A dermatofibrose nodular (DN) é caracterizada por nódulos de pele que normalmente estão associados à leiomiomas uterinos, cistoadenomas e principalmente cistoadenocarcinomas renais, sobretudo em cães da raça Pastor Alemão, manifestando-se como uma síndrome cancerosa hereditária. Um canino, fêmea castrada, 8 anos de idade da raça Pastor Alemão apresentou múltiplos nódulos cutâneos de 1-5cm em cabeça e região interdigital. Na avaliação histopatológica observou-se hiperplasia da epiderme e proliferação exuberante de fibras colágenas na derme, cujo diagnóstico foi de DN. Realizou-se ultrassonografia exploratória abdominal na qual foram evidenciados inúmeros cistos com conteúdo anecogênico no rim direito. Na urografia excretora constatou-se diminuição da filtração do rim direito enquanto o esquerdo mantinha função normal. Realizou-se nefrectomia do rim direito que media 8,5 x 4,5cm com massa tumoral cística na extremidade cranial de aproximadamente 4,5cm, encapsulado, acastanhada e de consistência friável. Na avaliação histopatológica renal observou-se proliferação neoplásica maligna de células epiteliais formando áreas císticas associadas a áreas de hemorragia e necrose com diagnóstico de cistoadenocarcinoma renal (CR). Nenhuma outra terapia complementar foi realizada e a paciente está sendo clinicamente monitorada. Até a presente data, transcorrido seis meses da nefrectomia e exérese dos nódulos de pele, o canino está saudável, sem alterações hematológicas ou metástases em órgãos internos. As lesões dermatológicas aqui caracterizadas como DN devem sempre ser associadas com neoplasias internas, sobretudo renais, principalmente em cães da raça Pastor Alemão, que se mostram predispostos a síndrome DN/CR. Uma associação precoce entre DN e neoplasia renal pode ser de extrema importância para a sobrevivência do animal.

Palavras-chave: doença de cão, neoplasia, rim, pele, doença hereditária

Abstract

The nodular dermatofibrosis (ND) is characterized by skin nodules that usually are associated with uterine leiomyomas, cystadenomas and mostly, renal cystadenocarcinomas, especially in German Shepherd dogs, manifesting as one hereditary cancerous syndrome. An 8-year-old female German Shepherd dog neutered was attended presenting multiple cutaneous nodules with 1-5 cm in the head and interdigital region. His-

topathologic evaluation showed epidermal hyperplasia and exuberant proliferation of collagen fibers in the dermis, which diagnosis was ND. Exploratory abdominal ultrasound was performed and evidenced numerous cysts with anechoic content in the right kidney. Excretory urography showed a decrease of the right kidney filtration while left kidney maintained normal function. Nephrectomy of right kidney was performed. It measured 8,5 x 4,5 cm with cystic tumoral mass in the cranial extremity with approximately 4,5 cm, encapsulated, brown and friable consistency. Histopathologic evaluation showed malignant neoplastic proliferation of epithelial cells forming cystic areas associated to haemorrhage and necrosis areas which diagnosis was renal cystadenocarcinoma (RN). No other complementary therapy was performed and patient is being clinically monitored. Until present date, passed six months of the nephrectomy and cutaneous nodules exeresis, the canine is healthy, with no hematologic changes or metastasis in internal organs. The dermatologic lesions presented in this paper characterized by ND should be associated with internal neoplasias, especially renal, mainly in German Shepherd dog, which showed to be predisposed to DN/CR syndrome. An early association between DN and renal neoplasia could be extremely important to the animal survival rate.

Keywords: disease of dog, neoplasia, kidney, skin, hereditary disorder.

Introdução e revisão de literatura

Diversas síndromes familiares que se expressam na forma de múltiplos neoplasmas cutâneos associados a tumores internos são reportados em humanos (1). A dermatofibrose nodular (DN) generalizada canina foi a primeira entidade a ser reportada em animais (2), no entanto até hoje há poucos relatos na literatura. A DN generalizada é uma rara síndrome associada a tumores do epitélio renal (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11) e menos comumente, nas fêmeas, a tumores da musculatura uterina (6,7).

Essa enfermidade tem sido descrita como doença rara e hereditária em cães, ocorrendo quase que exclusivamente na raça Pastor Alemão, sendo conhecida como síndrome dermatofibrose nodular e cistoadenocarcinoma renal (DN/CR) (2,5,7,8,9,10,11,12). A DN/CR também já foi reportada em outras raças de cães como Golden Retriever (13,14), Pastor Australiano (15) e cruza de Pastor Alemão (8).

A DN é caracterizada por nódulos firmes, medindo de 0,5 a 5 cm de diâmetro, constituído por tecido colagenoso denso que podem estar presentes na pele e tecido subcutâneo, sendo também chamados de nevos colagenosos ou hamartomas (1,16). Os sinais clínicos na síndrome DN/CR podem envolver emagrecimento progressivo, apatia, anorexia, polidipsia, emese, hematuria, distensão abdominal e dificuldade respiratória (4,10).

A DN/CR é reportada como uma síndrome

cancerosa hereditária de caráter autossômico dominante, no entanto a patogênese não está elucidada (16). Uma das hipóteses seria de que os nevos colagenosos poderiam representar uma síndrome paraneoplásica em que o colágeno seria estimulado por fatores de crescimento, como o TGF- α e TGF- β produzidos pelos tumores renais (17). A outra hipótese defende que os tumores cutâneos, renais e uterinos se desenvolveriam de maneira independente. Estudos moleculares sugerem que DN não é uma síndrome paraneoplásica, mas uma doença genética devido a mutação no gene Folliculin (FLCN), localizado no cromossomo 5 canino (18).

O objetivo desse relato é descrever os achados clínicos e patológicos de um caso de DN/CR em um cão da raça Pastor Alemão, proveniente do município de Concórdia, SC.

Relato de caso

Um canino, fêmea castrada, 8 anos de idade da raça Pastor Alemão foi encaminhado a uma Clínica Veterinária no município de Concórdia (SC) por apresentar como única queixa, múltiplos nódulos cutâneos em região de cabeça, incluindo pavilhões auriculares (Figura 1A) e região lateral da face, e em região interdigital dos membros torácicos (Figura 1B). O canino apresentava esses nódulos há seis meses, esses eram alopecicos, irregulares, de consis-

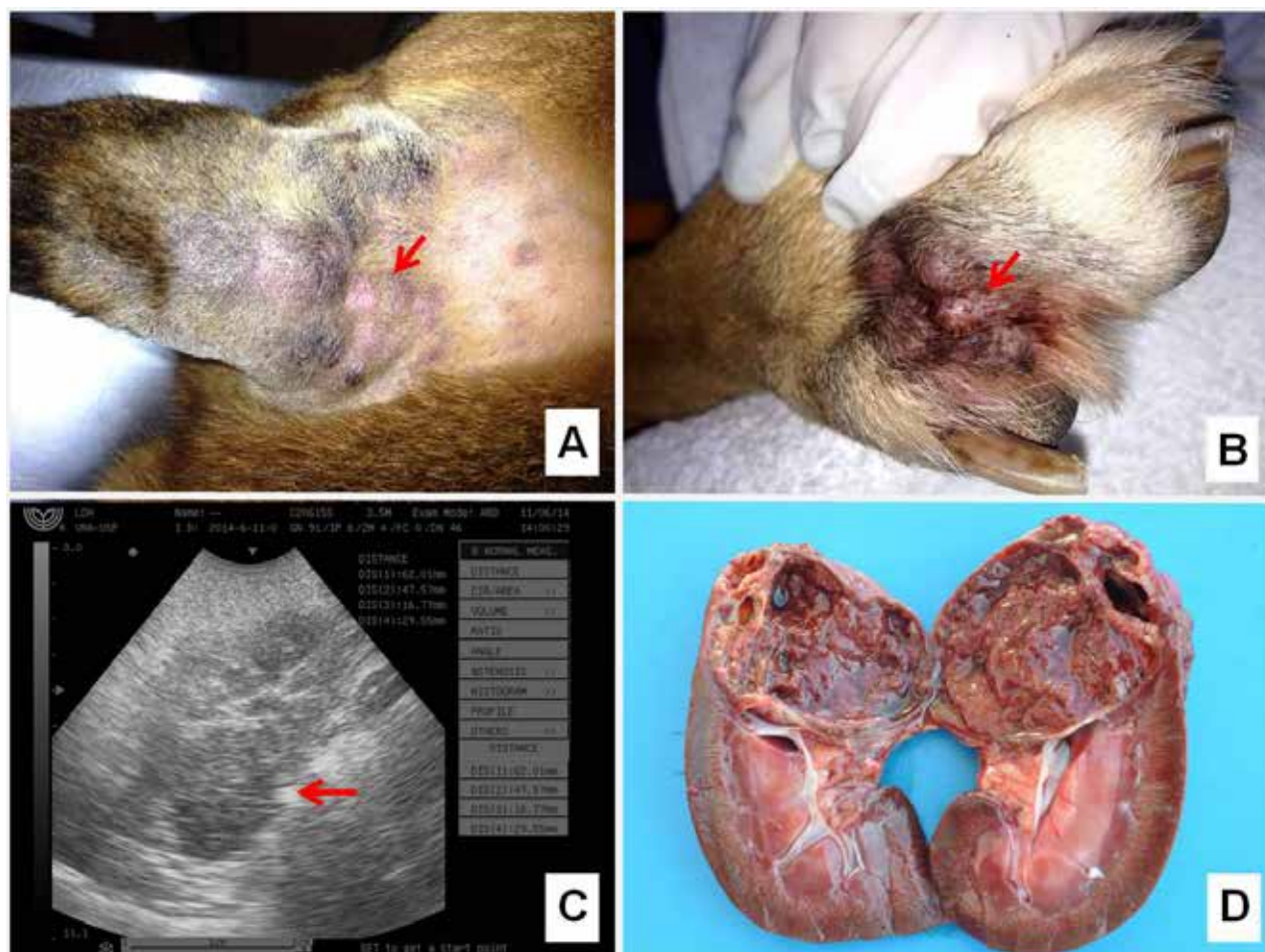


Figura 1: Síndrome dermatofibrose nodular e cistoadenocarcinoma renal em cão. Múltiplos nódulos cutâneos em pavilhão auricular (A) e (B) em região interdigital dos membros torácicos (setas). (C) Ultrassonografia do rim direito apresentando massa em polo cranial de 6,2 x 4,7cm (seta) e múltiplos cistos, sendo o maior de 1,6 x 2,9 cm. (D) Rim direito com massa tumoral na extremidade cranial, encapsulada, acastanhada e com múltiplas formações císticas.

tência firme e mediam entre 1 a 5 cm de diâmetro.

No exame clínico foi observado leve perda de peso, em torno de 2 Kg, e moderada queda de pelos, além dos nódulos relatados pelo proprietário. O animal continuava com suas atividades de guarda da casa e alimentava-se normalmente. Durante o exame clínico realizou-se citologia aspirativa por agulha fina, dos tumores cutâneos, cujo resultado foi inconclusivo. Sendo assim, optou-se pela excisão cirúrgica dos neoplasmas. Os exames pré-operatórios foram compostos por hemograma completo, perfil bioquímico hepático e renal básico (ureia, creatinina, amilase, FA, CPK, ALT e EQU). A paciente apresentou todos esses exames sanguíneos dentro dos valores de referência para a espécie.

Os nódulos cutâneos foram removidos, fixados

em formol tamponado a 10% e encaminhados para exame histopatológico. Esses fragmentos foram cortados em aproximadamente 5 mm, desidratados, diafanizados e incluídos em parafina e, posteriormente, seccionados em cortes de 3 μ m de espessura e, finalmente, corados por hematoxilina e eosina (HE). Na avaliação histopatológica observou-se hiperplasia irregular da epiderme associada a proliferação irregular e exuberante de fibras colágenas difusas na derme cujo diagnóstico foi de DN.

Mediante o resultado do exame histopatológico da pele suspeitou-se síndrome DN/CR e a paciente passou por ultrassonografia exploratória abdominal. Através desse exame evidenciou-se rim direito medindo 8,5 x 4,5 cm com perda de formato, diminuição da ecogenicidade e da relação corticome-

dular, além de uma massa em polo cranial de 6,2 x 4,7cm com múltiplos cistos, sendo o maior de 1,6 x 2,9 cm (Figura 1C). O rim esquerdo media 7,0 x 4,3 cm e mantinha a relação corticomedular.

Realizou-se também urografia excretora para avaliar formato, tamanho e localização dos rins, além da capacidade de filtração renal. O contraste utilizado foi a base de amidotrizoato sódico e amidotrizoato de meglumina (Urografina®), o qual aplicou-se lentamente 40mL, por via intravenosa, com utilização de faixa compressiva no abdômen logo abaixo dos rins. A primeira exposição radiográfica foi feita logo após a aplicação do contraste e as próximas a cada cinco minutos, num total de quatro exposições. Através desse exame constatou-se diminuição da filtração do rim direito enquanto o rim esquerdo mantinha sua função normal.

Mediante os resultados obtidos através dos exames complementares, optou-se pela nefrectomia do rim direito, que ocorreu 3 meses após a primeira retirada dos nódulos de pele. O protocolo anestésico utilizado foi pré-medicação com atropina (0,05 mg/Kg, IM) e morfina (0,1mg/Kg, IM), indução com xilazina 10% (2mg/Kg, IM), tiletamina e zolazepam (10mg/Kg, IM) e manutenção com isoflurano. A técnica de nefrectomia utilizada foi incisão na linha média abdominal a partir do apêndice xifoide em direção caudal, até próximo ao púbis e retração da parede abdominal para expor o rim. A cápsula renal foi incisionada, liberando o rim de suas fixações sublobares, elevando e retraíndo para colocar artéria e veia renais na superfície dorsal do hilo renal para a ligadura de ambas, juntamente com o ureter.

O rim direito media 8,5 x 4,5 cm e apresentava massa tumoral na extremidade cranial de aproximadamente 4,5cm de diâmetro, encapsulado, de consistência friável, coloração acastanhada e múltiplas formações císticas (Figura 1D). Após nefrectomia, realizou-se a varredura dos demais órgãos, incluindo o rim esquerdo, a procura de possíveis massas tumorais ou alterações, porém nada foi encontrado.

Muitos dos nódulos de pele recidivaram e nova biopsia desses nódulos da região de cabeça e interdígito de membro torácico direito foi realizada concomitantemente a nefrectomia. Esses nódulos mediam 0,5 cm, eram irregulares e apresentavam a consistência firme.

Realizou-se exame histopatológico do rim direito e dos nódulos da pele. Na avaliação microscópica do rim observou-se proliferação neoplásica maligna de células epiteliais arranjadas em estruturas tubulares, formando grandes áreas císticas associado à

extensas áreas de hemorragia e necrose com diagnóstico de cistoadenocarcinoma renal. Os nódulos de pele eram também constituídos por DN.

Além da nefrectomia e excisão dos tumores cutâneos, nenhuma outra terapia complementar foi realizada. A paciente está sendo monitorada através da realização de exames ultrassonográficos da cavidade abdominal e perfil hematológico e bioquímico completo a cada seis meses, visando detectar precocemente alteração no rim adjacente ou metástases em outros órgãos. Até a presente data, transcorrido seis meses da nefrectomia e exérese dos nódulos de pele, o canino está em boas condições de saúde, sem alterações hematológicas e metástases em órgãos internos. Os nódulos na pele principalmente na região do interdígito desapareceram e alguns na cabeça reduziram seu tamanho consideravelmente.

Discussão

O presente relato parece ser a primeira descrição de DN/CR em um cão da raça Pastor Alemão no Estado de Santa Catarina, sendo que no Brasil há poucos estudos sobre essa síndrome (5). A DN/CR é considerada uma importante doença para cães dessa raça. Em estudos sobre a casuística dessa enfermidade observou-se ocorrência de 3,88% (4/103) em Santa Maria, Rio Grande do Sul (5) e de 3,7% (43/1174) em Oslo na Noruega (7).

Os nódulos cutâneos são os principais sinais clínicos apresentados pelos cães para que o responsável procure atendimento veterinário (6,10). Em alguns animais, este é o único sinal manifestado, mesmo quando há constatação de neoplasia renal através de exames mais detalhados (6), fato ocorrido com a paciente do presente relato. As lesões nodulares de pele geralmente são de caráter recidivante (5,6,10) e o neoplasma renal apresenta evolução lenta (2,6,10,12), assim como foi observado no presente caso. Há relatos de cães que apresentaram DN na ausência de lesão renal (13,15).

Em estudos de DN/CR, os cães acometidos apresentavam idade entre 1 a 12 anos com média de 8 anos, mesma idade da paciente desse relato (5,6,7). Não há predileção sexual (6,7,16), no entanto, no estudo realizado por Langohr et al. todos os animais eram machos (5).

As características macro e microscópicas dos nódulos cutâneos observados no cão do presente relato são semelhantes as descritas por outros autores (4,5,6,7,10). Assim como foi evidenciado nesse caso, as lesões ocorrem geralmente na região de cabeça, pescoço e extremidades dos membros, inclu-

indo a região interdigital. Os nódulos interdigitais podem causar dor e claudicação (16). Assim como foi observado, as lesões nodulares recidivantes de pele podem ser a única queixa do proprietário de cães afetados por DN/CR (5,6,8,9,10).

As lesões renais encontradas eram típicas de DN/CR, consistindo em múltiplas formações císticas associada a massa tumoral (2,4,5,6,7,9,10). Todos esses casos reportados de CR acometeram ambos os rins, porém, na paciente do presente relato, a alteração neoplásica foi unilateral. Esse neoplasma renal tem desenvolvimento lento e como o diagnóstico desse caso foi precoce o outro rim ainda pode não estar acometido. Metástase em linfonodos, fígado, baço, peritônio, intestinos, pleura, pulmões e ossos têm sido relatados (2,5,6,7), mas não estavam presentes ou não foram visualizados macroscopicamente no caso aqui descrito.

Não há tratamento profilático ou curativo para DN/CR. Algumas manobras podem ser recomendadas, como excisão cirúrgica dos nódulos cutâneos (6,16), nefrectomia de rim tumoral mais severamente acometido e histerectomia no caso de fêmeas acometidas por leiomiomas (6). No presente relato, foram realizadas excisões dos nódulos cutâneos e nefrectomia, somente após exame de urografia excretora, a qual detectou que o rim neoplásico (direito) não mais realizava função normal de excreção enquanto o rim esquerdo permanecia com função excretora sem alterações. A quimioterapia não foi utilizada na paciente, mas Paclitaxel tem sido recomendado para evitar a progressão dos cistos renais (6).

A morte natural ou por eutanásia em decorrência da DN/CR está associada a complicações renais, como uremia, ruptura dos cistos e metástase, juntamente com as infecções secundárias de pele originadas dos nódulos cutâneos (2,5,6,7,10). A paciente do relato permaneceu saudável em decorrência do diagnóstico precoce da doença e subsequente retirada do rim neoplásico, além de acompanhamento periódico a fim de detectar alterações passíveis de reversão, como a uremia. Na literatura há relatos de cães que também permaneceram vivos com DN/CR (2,4).

O prognóstico da doença a longo prazo é reservado em decorrência do comprometimento sistêmico (19). Para diagnóstico precoce da doença, a tomografia computadorizada pode ser utilizada, sendo reportada como eficaz para detecção de cistos renais em animais jovens (11). Os proprietários de cães com confirmação da síndrome devem ser orientados a não utilizarem seus animais para reprodução.

Conclusão

As lesões dermatológicas aqui caracterizadas

como nódulos cutâneos colagenosos devem sempre ser associadas com neoplasias internas, sobretudo renais principalmente em cães da raça Pastor Alemão, que se mostram predispostos a desenvolver a síndrome DN/CR. Uma associação precoce entre estes nódulos cutâneos e neoplasia renal pode ser de extrema importância para o bem-estar do paciente e maior sobrevida do mesmo.

Referências

- Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Doenças de pele do cão e do gato. 2a ed. São Paulo: Roca; 2009.
- Suter M, Lott-Stolz G, Wild P. Generalized Nodular Dermatofibrosis in Six Alsations. *Vet Pathol* 1983; 20:634-636.
- Jonasdóttir TJ, Mellersh CS, Moe L, Heggeb R, Gamlem H, Ostrander EA et al. Genetic mapping of a naturally occurring hereditary renal cancer syndrome in dogs. *PNAS* 2000; 97(8): 4132-4137.
- Alves CEF, Corrêa AG, Costa SS, Calazans SG. Nodular dermatofibrosis in a German Shepherd Dog: Case report. *Pak J Biol Sci* 2013; 16(22):1623-1625.
- Langohr IM, Irigoyen LF, Salles MWS, Kommers GD, Barros CSL. Cistadenocarcinoma renal e dermatofibrose nodular em cães Pastor Alemão. *Cienc Rural* 2002; 32(4):621-626.
- Moe L, Lium B. Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in 51 German shepherd dogs. *J Small Anim Pract* 1997; 38:498-505.
- Lium B, Moe L. Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog: macroscopic and histopathologic changes. *Vet Pathol* 1985; 22:447-455.
- Cosenza SF, Seely JC. Generalized nodular dermatofibrosis and renal cystadenocarcinomas in a German Shepherd dog. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189(12):1587-1590.
- Gilbert PA, Griffin CE, Walder EJ. Nodular dermatofibrosis and renal cystadenoma in a German shepherd dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1990; 26:253-256.
- Vilafranca M, Fondevila D, Marlasca MJ, Ferrer L. Chromophilic-eosinophilic (oncocyte-like) renal cell carcinoma in a dog with nodular dermatofibrosis. *Vet Pathol* 1994; 31:713-716.
- Moe L, Luim B. Computed tomography of hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas in German shepherd dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 1997; 38(5):335-343.
- Moe L, Gamlem H, Jónasdóttir TJ, Lingaas F. Renal microcystic tubular lesions in two 1-year-old dogs – an early sign of hereditary renal cystadenocarcinoma? *J Comp Path* 2000; 123:218-221.
- Zanatta M, Bettini G, Scarpa F, Fiorelli F, Rubini G, Mininni AN et al. Nodular dermatofibrosis in a dog without a renal tumour or a mutation in the folliculin gene. *J Comp Path* 2013; 148:248-251.
- Marks SL, Farman CA, Peaston A. Nodular dermatofibrosis and renal cystadenomas in a golden retriever. *Vet Dermatol* 1994; 4:133-137.
- Gardiner DW, Spraker TR. Generalized nodular dermatofibrosis in the absence of renal neoplasia in an Australian cattle dog. *Vet Pathol* 2008; 45:901-904.
- Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Neoplastic and Non-Neoplastic Tumors. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th ed. Missouri: Elsevier; 2013. p. 827.
- Turek MM. Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. *Vet Dermatol* 2003; 14:279-296.
- Bonsdorf TB, Jansen JH, Thomassen RF, Lingaas F. Loss of heterozygosity at the FLCN locus in early renal cystic lesions in dogs with renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis. *Mamm Genome* 2000; 20:315-320.
- Stewart LJ. Newly reported skin disease syndromes in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1990; 20(6):1603-1613.

Recebido para publicação em: 06/02/2015.

Enviado para análise em: 17/04/2015.

Aceito para publicação em: 04/06/2015.