

Alopecia endócrina, síndrome da feminização do macho e mielotoxicidade por hiperestrogenismo em um cão com sertolioma - relato de caso

Endocrine alopecia, feminizing syndrome and myelotoxicity due to hyperestrogenism in a dog with sertoli cell tumor - case report

Bruna Cristina Brüler - Residente na área de Clínica Médica e Reprodução de Pequenos Animais do Hospital Veterinário Vicente Borelli do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos – UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP. Email: bbruler@gmail.com

Priscila Carvalho de Oliveira - Professora Dr^a. do departamento de Reprodução e Obstetrícia Animal da Faculdade de Medicina Veterinária do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos – UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP.

Bruna Thaine Zanco - Residente na área de Clínica Médica e Reprodução de Pequenos Animais do Hospital Veterinário Vicente Borelli do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos – UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP.

Carolina Luz Canella - Residente na área de Patologia do Hospital Veterinário Vicente Borelli do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos – UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP.

Denise Regina Ramos - Residente na área de Anestesiologia do Hospital Veterinário Vicente Borelli do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos – UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP.

Helder Esteves Thomé - Professor Dr. do departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos – UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP.

Brüler BC, de Oliveira PC, Zanco BT, Canella CL, Ramos DR, Thomé HE. Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 2014; 3(9); 180-185.

Resumo

O sertolioma é a neoplasia testicular mais comum em cães, sendo ainda mais frequente em testículos ectópicos. Normalmente manifesta-se em animais de idade avançada, sendo caracterizado como um tumor funcional, resultando no aumento da secreção de estrogênio. O hiperestrogenismo resultante é responsável por manifestações clínicas de dermatopatia endócrina, e a chamada síndrome da feminização do macho, caracterizada por ginecomastia, prepúcio penduloso, atração de outros machos e posição de fêmea ao urinar. Em alguns casos, o hiperestrogenismo pode causar mielotoxicidade, resultando em pancitopenia persistente e óbito. O objetivo desse trabalho foi relatar um caso de alopecia endócrina, síndrome de feminização do macho e mielotoxicidade, secundários à sertolioma, em um cão.

Palavras-chave: estrogênio, dermatopatia, testículo, neoplasia, medula óssea

Abstract

The sertoli cell tumor is the most common testicular neoplasm in dogs, and is even more common in ectopic testis. They usually manifest in animals of advanced age, being characterized as functional tumors, commonly leading to increased secretion of estrogen. The resulting hyperestrogenism is responsible for clinical manifestations of endocrine skin disease and the so-called male feminizing syndrome, characterized by gynecomastia, pendulous prepuce, attraction of other males and assuming a female position to urinate. In some cases, hyperestrogenism may lead to myelotoxicity, resulting in persistent pancytopenia and death. The aim of this paperwork was to report a case of endocrine alopecia, male feminization syndrome and myelotoxicity, secondary to sertoli cell tumor, in a mongrel dog.

Keywords: estrogen, skin disease, testicle, tumor, bone marrow

Introdução e Revisão de Literatura

Tumores testiculares são a segunda neoplasia mais comum em cães machos, ficando atrás apenas dos tumores cutâneos (1). Eles correspondem a 75% dos tumores de todo o trato reprodutivo (2), sendo o sertolioma de ocorrência mais frequente (3). Ainda que não obrigatoriamente, o criptorquidismo é um importante fator predisponente, sendo o índice de ocorrência desta neoplasia nesta condição 13 vezes maior do que em cães com testículos escrotais (4). Por se tratar de uma doença neoplásica, ocorre normalmente em animais de meia-idade à avançada, sendo as raças boxer, border collie, pastor de shetland, schnauzer miniatura e pequinês citadas como as mais predispostas (3). São tumores geralmente unilaterais e grandes, com tamanho variando de 1mm a 5cm de diâmetro, podendo atingir até 10cm de diâmetro quando presentes na cavidade abdominal (5). Apresentam crescimento lento e são normalmente delimitados por uma cápsula fibrosa (6). Sua consistência é densa, a coloração é esbranquiçada e podem apresentar cistos com conteúdo amarronzado (2). Ocorrem mais frequentemente em testículo direito (7).

Apesar do crescimento lento e comportamento benigno, cerca de 10 a 20% dos sertoliomas podem sofrer metástase (1). Esta ocorre por via linfática, atingindo normalmente linfonodos regionais, mas sua ocorrência em fígado, baço, pulmões e rins já foi previamente descrita (4).

Os sertoliomas originam-se das células de sustentação dos túbulos seminíferos, que fornecem os nutrientes para espermatogênese (2) e produzem os hormônios estrogênicos (3). Cerca de um terço destes tumores são funcionais, e provocam secreção exagerada destes hormônios, resultando em alopecia endócrina devido à atrofia folicular e síndrome da feminização do macho (8). Estas se caracterizam por alopecia simétrica bilateral, hiperpigmentação, ginecomastia, alterações prostáticas, prepúcio penduloso, atração de outros machos, posição de fêmea ao urinar e hipoplasia do testículo contralateral (9). A síndrome de feminização também pode ocorrer em outros tipos de neoplasias testiculares, como seminomas, porém, sua ocorrência secundária ao sertolioma é muito mais frequente (10). Em cerca de 15% dos casos onde há síndrome da feminização, o hiperestrogenismo também pode provocar pancitopenia devido à mielointoxicação (11). Nestes casos, a contagem de neutrófilos e plaquetas pode apresentar-se gravemente baixa, levando ao risco de hemorragias espontâneas e sepse (12). Ocorre também anemia arregenerativa que, à longo prazo, pode resul-

tar em falência de múltiplos órgãos por hipóxia (4).

Ao exame físico, animais com sertoliomas podem apresentar testículos de tamanhos desiguais ou com nódulos à palpação (8). Em animais criptorquidas, particularmente naqueles em que o testículo escrotal tenha sido previamente removido, o diagnóstico pode ser mais difícil, a não ser que a síndrome de feminização esteja presente (2). O uso da ultrassonografia abdominal pode ser útil na detecção de tumores em testículos ectópicos, e o hemograma pode revelar anemia arregenerativa, neutropenia e trombocitopenia nos casos em que o hiperestrogenismo resultar em depressão medular (12). O diagnóstico definitivo, no entanto, é concluído através de análise histopatológica do tumor, após remoção cirúrgica (5).

O tratamento de qualquer neoplasia testicular consiste na orquiectomia terapêutica (5). A remoção cirúrgica do tumor é curativa, exceto na minoria dos casos onde tenha ocorrido metástase. Nestes casos, a quimioterapia pode ser instituída, apesar de não haver relatos sobre a sua eficácia em tumores testiculares (2). A resolução da dermatopatia endócrina e dos sinais de feminização ocorre normalmente em até seis semanas após a remoção da neoplasia, exceto em casos de metástase secretora de estrogênio (9). Tratamento suporte com transfusão de sangue total, antibioticoterapia de amplo espectro, uso de medicamentos anabolizantes e eritropoetina para estimulação medular deve ser empregado se houver mielotoxicidade (12).

O prognóstico é bom, exceto nos casos onde o hiperestrogenismo tenha levado à mielointoxicação. Neste caso, o prognóstico é reservado a mau (1).

Relato de caso

Foi atendido no Hospital Veterinário do Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos - UNIFEOB, um cão, sem raça definida, de aproximadamente nove anos, porte médio, macho, não orquiectomizado e pesando 10kg que, segundo o proprietário, apresentava distúrbios dermatológicos desde sua adoção, há dois anos. Durante a anamnese, verificou-se que o animal havia sido previamente diagnosticado com hipotireoidismo, e estava sendo medicado com levotiroxina sódica a 0,2mg/kg BID nos últimos 4 meses, sem resultado expressivo. O proprietário relatou ainda prostração e anorexia com evolução de três dias e hematúria grave.

Ao exame físico, constatou-se alopecia em região abdominal, perineal e cervical, e rarefação pi-

Alopecia endócrina, síndrome da feminização do macho e mielotoxicidade por hiperestrogenismo em um cão com sertolioma - relato de caso

losa difusa poupando cabeça e membros (figuras 1 e 2A). Outras alterações cutâneas como hiperpigmentação, seborreia seca e puliciose também estavam presentes. Observou-se, além disso, a presença de prepúcio penduloso (figura 2B), mucosas excessivamente pálidas e a presença de ambos os testículos

na bolsa escrotal (figura 2A). Os mesmos apresentavam-se de tamanhos simétricos e consistência normal à palpação. Ao ser questionado sobre os hábitos do animal, o proprietário não soube informar sobre a aproximação de outros machos, mas relatou que o mesmo assumia posição de fêmea ao urinar.



Figura 1 - Cão sem raça definida atendido no Hospital Veterinário do Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos - UNIFEOB diagnosticado com Sertolioma, apresentando alopecia difusa em região abdominal e pescoço, e rarefação de pêlos generalizada, exceto em cabeça e membros.



Figura 2 - [A] Alopecia em cauda, região perineal e posterior de membros pélvicos em cão diagnosticado com Sertolioma. Notar a presença de ambos os testículos em bolsa escrotal. [B] Prepúcio penduloso (circulado) em cão diagnosticado com Sertolioma.

Alopecia endócrina, síndrome da feminização do macho e mielotoxicidade por hiperestrogenismo em um cão com sertolioma - relato de caso

Foi realizado um hemograma, onde se observou grave anemia arregenerativa, trombocitopenia e leucopenia discreta, como ilustrado no quadro 1. Obteve-se também um exame de PCR negativo para *Ehrlichia sp.* O paciente foi então conduzido ao setor de imagens para exame ultrassonográfico. Neste, foi constatado espessamento da parede da vesícula urinária e próstata com discreto aumento de volume e ecotextura grosseira. Não foi observada nenhuma alteração em testículos.

Parâmetros	Valores de Referência	Hemograma Pré-Cirúrgico
Hemácias (x10 ⁹ /uL)	5,5 - 8,5	1,44
Hemoglobina (g/dl)	Dec-18	3,33
Volume Globular (%)	37 - 55	10
VGM (fl)	66 - 77	69,44
CHCM (%)	31 - 36	33,3
Reticulócitos (%)	>1	0,3
PT(plasma) (g/dl)	6-Aug	9,4
Leucócitos (x10 ³ /uL)	Jun-17	4,5
Segmentados (x10 ³ /uL)	3,0 - 1,5	3,7
Linfócitos (x10 ³ /uL)	1,0 - 4,8	0,22
Eosinófilos (x10 ³ /uL)	0,1 - 1,2	0,13
Monócitos (x10 ³ /uL)	0,15- 1,3	0,36
Plaquetas (x10 ³ /uL)	175 - 500	100

Quadro 1 - Valores hematológicos do cão sem raça definida, macho, de 9 anos de idade com alopecia endócrina e síndrome da feminização do macho antes do tratamento cirúrgico.

Apesar do exame ultrassonográfico ter se mostrado inconclusivo, os dados do hemograma e exame clínico possibilitaram um diagnóstico presuntivo de hiperestrogenismo associado à neoplasia testicular e dermatopatia endócrina, síndrome de feminização do macho e mielotoxicidade secundárias. Foi então realizada uma transfusão de sangue total e iniciou-se antibioticoterapia sistêmica com Ceftriaxona a 30mg/kg subcutâneo BID. O paciente foi conduzido ao centro cirúrgico para orquiectomia terapêutica. A técnica cirúrgica utilizada foi a orquiectomia pré-escrotal.

Após a cirurgia, foi possível observar uma lesão circunscrita, com cerca de 2mm de diâmetro, de aspecto cístico e coloração amarronzada em testículo esquerdo. O mesmo foi enviado para análise histopatológica (figura 3), na qual concluiu-se o diagnóstico de neoplasia de células de sertoli.

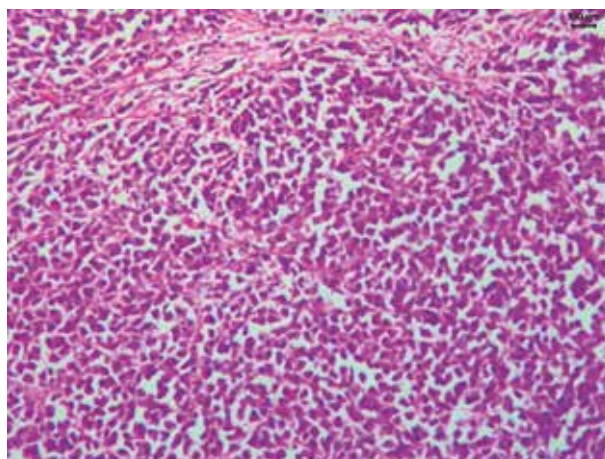


Figura 3 - Lâmina de Histologia do nódulo em testículo direito apresentando células neoplásicas organizadas em formações pseudo tubulares com moderado pleomorfismo, distribuídas de maneira empilhada, com necléolos evidentes. Coloração utilizada: HE (Hematoxilina e Eosina); Fotomicrografia no aumento de 200x.

No pós-operatório imediato, o paciente foi medicado com injeção intramuscular de Decanoato de Nandrolona a 2,5mg/kg e foi solicitado retorno em dois dias. Devido a intensa debilidade, no entanto, o animal veio à óbito.

Discussão

O presente relato descreve a ocorrência de uma neoplasia de células de sertoli em um cão sem raça definida. A idade do animal condiz com o que é descrito na literatura, sobre a ocorrência desta neoplasia em cães entre 9 e 14 anos (3). No entanto, diferente do que é mais comumente relatado (4), o animal apresentava testículos escrotais simétricos em tamanho e sem alterações à palpação, o que a princípio dificultou o diagnóstico. O tamanho da neoplasia está de acordo com o que é descrito na literatura (5), porém, apresenta-se muito inferior aos sertoliomas com origem em testículos ectópicos, que podem atingir até 10cm de diâmetro (5). Isso se explica devido à temperatura mais elevada da cavidade abdominal e inguinal, que inibe a espermatogênese e contribui para o desenvolvimento do tumor (2). Finalmente, a ocorrência do sertolioma em testículo esquerdo se contrapõe à literatura que aponta o testículo direito como mais acometido (7). O maior acometimento deste está relacionado

ao criptorquidismo, mais comum ao testículo direito devido à sua origem mais cranial, resultando em uma distância maior a ser percorrida até o escroto, em relação ao esquerdo (7).

As alterações cutâneas encontradas no animal em questão, como alopecia em região abdominal, inguinal e cervical, além da rarefação pilosa em dorso e hiperpigmentação estão de acordo com a dermatopatia que ocorre em decorrência do hiperestrogenismo (9). A alopecia se dá pela atrofia folicular provocada pelo desbalanço hormonal, e é muito semelhante ao que ocorre no hipotireoidismo, o que torna esta doença um importante diagnóstico diferencial (13). Outras doenças que cursam com alopecia endócrina, como hiperadrenocorticismo e alopecia X também devem ser descartadas (9). No paciente em questão, a presença de sinais que caracterizam a síndrome de feminização, como prepúcio penduloso e posição de fêmea ao urinar, associado aos sinais dermatológicos, ajudaram a sustentar o diagnóstico de hiperestrogenismo secundário à neoplasia testicular, optando-se então por suspender o tratamento com levotiroxina, o qual, de acordo com o proprietário, estava sendo administrado há quatro meses, sem sucesso. Em alguns cães, a ocorrência de uma dermatose prepucial eritematosa linear é um importante marcador da síndrome de feminização do macho (8). Esta alteração, no entanto, não estava presente no animal do presente relato. Finalmente, a presença de prurido grau oito descrito pelo proprietário é provavelmente devido à pulicose e seborreia secundária, e não à dermatopatia endócrina em questão, normalmente classificada como não-pruriginosa (13).

É sabido que a dosagem sérica de hormônios sexuais em pacientes com síndrome da feminização do macho normalmente apresenta níveis de estrógeno e, ocasionalmente, progesterona elevados, enquanto os níveis de testosterona estão baixos (10). Além do aumento da secreção de estrógeno, ocorre aumento da conversão de testosterona em estrógeno pelas células testiculares, o que leva a suspeição de que a síndrome de feminização esteja mais relacionada a um aumento da relação estrógeno/testosterona do que um aumento absoluto do nível de estrógeno circulante (10). Devido ao alto custo e resultado duvidoso da dosagem sérica de estrógeno, podendo levar a resultados falso-negativos (14), o mesmo não é considerado de eleição para o diagnóstico, e optou-se por não realizá-lo no animal em questão.

O exame ultrassonográfico, importante ferramenta diagnóstica para a visualização da neoplasia em animais criptorquidas, ou com testículos escrotais sem alterações palpáveis (1), não foi conclusivo para o animal em questão, devido ao seu tamanho reduzido, de apenas 2mm de diâmetro. O aumento prostático encontrado no exame se explica pela metaplasia escamosa que pode ocorrer neste órgão, secundária a concentração elevada de estrógeno (5).

O hemograma não é considerado ferramenta diagnóstica para cães com sertolioma, mas é imprescindível na presença da síndrome de feminização provocado pelo mesmo, uma vez que a depressão medular ocorre em 15% dos animais acometidos por essa neoplasia (11). Os principais achados são anemia arregenerativa e intensa leucopenia e trombocitopenia, o que pode levar a hemorragias espontâneas, explicando assim a hematuria do paciente relatado, que apresentava anemia arregenerativa, trombocitopenia e leucopenia discreta (12). A presença de mielointoxicação por hiperestrogenismo, descrita como rara (9), foi encontrada no animal em questão, e foi considerada como principal fator prognóstico e causa mortis. O mecanismo desta mielointoxicação ainda não está bem definido, mas estudos comprovaram a produção de um fator inibidor de mielopoiese induzido por estrógeno em células de cães in vivo e in vitro (12).

O tratamento de remoção cirúrgica dos testículos e o posterior diagnóstico histopatológico foram realizados conforme preconizado pela literatura (1). A necropsia não foi autorizada, não sendo possível concluir sobre a ocorrência ou não de metástases produtoras de estrógeno. No entanto, acredita-se que a falha no tratamento se explica melhor pelo prolongado período de anemia, resultando em falência de múltiplos órgãos por hipóxia, do que pela presença de metástases funcionais.

Conclusão

O sertolioma é a neoplasia testicular de maior ocorrência em cães, e é um importante diagnóstico diferencial em indivíduos de meia-idade e idade avançada que apresentam alopecia simétrica bilateral não pruriginosa e hiperpigmentação, principalmente se estas alterações forem acompanhadas de prepúcio penduloso, apatia, baixo libido e outras alterações comuns à síndrome de feminização do

Alopecia endócrina, síndrome da feminização do macho e mielotoxicidade por hiperestrogenismo em um cão com sertolioma - relato de caso

macho. Apesar de ser mais frequente em testículos ectópicos, a ocorrência desta neoplasia em testículos escrotais também é relatada, e a ausência de alterações à palpação não é suficiente para descartar o diagnóstico. Na presença de síndrome de feminização, deve-se sempre investigar a ocorrência de mielointoxicação por estrogênio, e o animal deve ser submetido à remoção cirúrgica do testículo neoplásico, seja este escrotal ou ectópico. A remoção precoce da neoplasia e a ausência de mielotoxicidade melhoram muito o prognóstico, e a resolução dos sinais clínicos dermatológicos, incluindo a resolução completa da alopecia, é esperada em até seis semanas.

11. Quartuccio M, Marino Gabriele, Garufi G, Cristarella S, Zanghi A. Sertoli cell tumors associated with feminizing syndrome and spermatic cord torsion in two cryptorchid dogs. *Journal of Veterinary Science*, 2012; 13(2): p 207-209.
12. Sontas HB, Dokuzeylu B, Turna O, Ekici H. Estrogen induced myelotoxicity in dogs: A review. *Can Vet J*. 2009, 50: p1054-1058.
13. Gross TL, Ihrke PJ, Emily JW, Affolter VK. *Skin Diseases of the Dog and Cat - Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2ed. Blackwell Science, 2005.
14. Bolson J, Pachaly JR. Hiperestrogenismo Secundário a Tumor Ovariano em Cadela (*Canis familiaris* Linnaeus, 1758) - Relato de caso. *Arquivo científico de veterinária e zootecnia UNIPAR*. 2004 Umuarama, 7(2): p175-179.

Recebido para publicação em: 26/04/2014.

Enviado para análise em: 04/06/2014.

Aceito para publicação em: 31/07/2014.

Referências

1. Johnson CA. Distúrbios do Sistema Reprodutivo: Distúrbios do pênis, prepúcio e testículos. In: Nelson RW, Couto GC, editores. *Medicina interna de pequenos animais*. 3ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2005; p 889-891.
2. Morris J, Dobson J. *Small Animal Oncology*. 2ed. Blackwell Science, 2001.
3. Barcellos HHA, Brun MV, Oliveira ST, Motta AC, Ataíde MW. Diferentes formas de manifestação clínicas de sertolioma em cães. *Medvop Revista científica de Ciências Veterinárias - Pequenos animais e Animais de estimação*. 2005, 3(10): p106-110.
4. Sanpera N, Masot N, Janer M, Romeo C, Pedro RD. Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with Sertoli cell tumor. *Journal of small animal practice*. 2002, 43: p365-369.
5. Souza FF, Martins MIM. Afecções do Aparelho Reprodutor do Cão e do Gato - Parte I: Alterações da Bolsa Escrotal, Testículos, Epidídimos, Pênis e Prepúcio no Cão e no Gato. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos animais e Animais de estimação*. 2005, 3(9), p32-45.
6. Baba AL, Câtoi C. *Comparative Oncology*. 1ed. The Publishing House of the Romanian Academy, 2007.
7. Hong S, Lee HA, Han SJ, Kim O. Spontaneous Sertoli Cell Tumor with Cryptorchism in a Beagle Dog. *Laboratory Animal Research*, 2011; 27(2): p 177-178.
8. Paterson S. *Manual de Doenças da Pele do Cão e do Gato*. 2ed. Guanabara Koogan, 2009.
9. Nutall T, Harvey RG, Mckeever PJ. *Skin Diseases of the Dog and Cat - a colour handbook*. 2ed. Manson Publishing, 2009.
10. Mischke R, Meurer D, Hoppen HO, Ueberschar S, Hewicker-Trautwein M. Blood plasma concentrations of oestradiol-17B, testosterone and testosterone/oestradiol ratio in dogs with neoplastic and degenerative testicular diseases. *Research in veterinary science en*; 2002; 73; p 267-272.