

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
Colegiado dos Cursos de Pós-Graduação em Ciência Animal

**MELANOMA INTRA-OCULAR COM DISSEMINAÇÃO
MENÍNGEA, PULMONAR, RENAL E CARDÍACA EM
CÃO**

Ana Letícia Daher Aprígio da Silva

Belo Horizonte
Escola de Veterinária da UFMG
2012

Ana Leticia Daher Aprigio da Silva

**MELANOMA INTRA-OCULAR COM DISSEMINAÇÃO
MENÍNGEA, PULMONAR, RENAL E CARDÍACA EM
CÃO**

Monografia apresentada na Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Residência Médico-Veterinária
Área de concentração: Patologia Veterinária.
Preceptor: Roberto Maurício Carvalho Guedes

Belo Horizonte
Escola de Veterinária da UFMG
2012

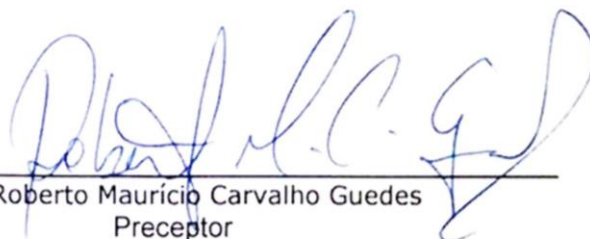
S586m Silva, Ana Leticia Daher Aprigio da, 1988-
Melanoma intra-ocular com disseminação meníngea, pulmonar, renal e
cardíaca em cão / Ana Leticia Daher Aprigio da Silva. - 2012.
26 p. : il.

Preceptor: Roberto Maurício Carvalho Guedes
Monografia apresentada na Escola de Veterinária da Universidade Federal de
Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em
Residência Médico-Veterinária.
Inclui bibliografia

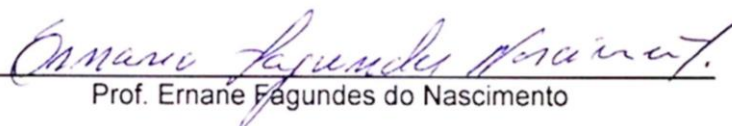
1. Cão – Doenças. 2. Melanoma. 3. Tumores em animais. 4. Oncologia
veterinária. 5. Metástase. I. Guedes, Roberto Maurício Carvalho. II. Universidade
Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III. Título.

CDD – 636.708 96

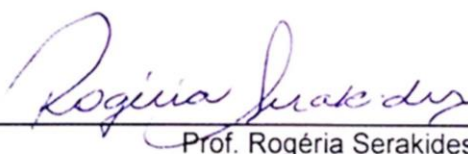
Monografia defendida e aprovada em 30 de novembro de 2011, pela Comissão Examinadora constituída por:



Prof. Roberto Maurício Carvalho Guedes
Preceptor



Prof. Ernane Fagundes do Nascimento



Prof. Rogéria Serakides

SUMÁRIO

	Resumo.....	7
	<i>Abstract</i>	8
1	Introdução.....	9
2	Revisão de Literatura.....	9
2.1	Melanoma.....	9
2.1.1.	Definição.....	9
2.1.2.	Etiologia.....	10
2.1.3.	Epidemiologia.....	11
2.1.4.	Fisiopatologia.....	12
2.1.5.	Diagnóstico.....	13
2.1.6.	Diagnóstico diferencial.....	15
2.1.7.	Tratamento terapêutico.....	16
3	Relato de caso.....	18
4	Discussão.....	22
5	Bibliografia.....	23

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1	19
Figura 2	21

RESUMO

O melanoma é uma neoplasia que atinge principalmente a cavidade oral dos cães, formando uma massa de pigmentação enegrecida na maioria dos casos. Caracteriza-se por ser altamente metastático, invasivo e possuir rápido crescimento quando se trata de sua forma maligna. A presente monografia tem o objetivo de descrever um caso de melanoma intra-ocular com disseminação meníngea, pulmonar, renal e cardíaca. Um cão macho de 11 anos de idade e sem raça definida foi encaminhado para necropsia no Setor de Patologia da Escola de Veterinária após avaliação clínica e anatomo-histopatológica firmou-se o diagnóstico de melanoma intra-ocular com metástase meníngea, pulmonar, renal e cardíaca.

Palavras-chave: melanoma, cão, metástase.

ABSTRACT

Melanoma is a cancer that primarily affects the oral cavity of the dogs, forming a mass of pigment blackened in most cases. It is characterized by being highly metastatic, invasive and have rapid growth when it comes to their malignant form. The paper aims to describe a case of intraocular melanoma with metastasis to meninge, lungs, kidney and heart. A male dog of 11 years of age was sent for autopsy in the Department of Veterinary Pathology, Veterinary School and diagnosis of intraocular melanoma metastatic meningeal, pulmonary, renal and cardiac.

Key-words: melanoma, dog, metastasis.

1. Introdução

Os processos neoplásicos são extremamente importantes nos dias de hoje, principalmente pela sua elevada casuística, como também pelo seu alto grau de complexidade. Atualmente a procura pelo veterinário motivada por uma neoplasia é muito comum, devido ao aumento de cuidados e da afetividade com os animais de estimação. A proliferação contínua de células transformadas pode levar a conseqüências muito graves, como as metástases e também predispor a processos secundários.

O objetivo do trabalho foi relatar um caso de melanoma intra-ocular com metástase meníngea, pulmonar, renal e cardíaca, em um cão, diagnosticado no setor de Patologia Veterinária da Escola de Veterinária da UFMG, além de fazer uma breve análise com base nos dados da literatura.

2. Revisão de Literatura

2.1. Melanoma

2.1.1. Definição

Uma neoplasia é um “crescimento novo” composto por células originadas de tecidos normais, que devido a mutações não respondem aos mecanismos normais de controle de proliferação e expandem-

se além dos limites anatômicos normais (THOMSON, 1983). As células neoplásicas possuem características biológicas e ciclo celular semelhantes ao das células normais, porém de crescimento atípico e sem finalidade biológica (COUTO, 2001).

Os melanócitos são células dendríticas derivadas dos melanoblastos neuroectodérmicos que migraram durante a embriogênese para a epiderme, derme, membranas mucosas e coróide. Localizam-se dentro da camada basal da epiderme, intercalados entre os queratinócitos. Geralmente, os melanócitos não formam conexão entre si, mas através de junções aderentes e regulatórias tem contato com cinco a oito queratinócitos vizinhos, por meio da molécula de adesão E-caderina (LI e HERLIN, 2000). A melanina é produzida pelo melanócito, acondicionada nos melanosomos e é transferida para o queratinócito através de seus processos dendríticos (MEYER et al, 1998).

A conversão de melanócitos normais em neoplásicos é um processo constituído por múltiplas etapas, tendo a iniciação como evento primário, seguida promoção, transformação e metástase (SMITH et al, 2002).

O melanoma, em sua forma maligna, se torna intensamente invasivo, metastático e de rápido crescimento, apresentando usualmente um prognóstico desfavorável (CAVALCANTE, 2006). Portanto, melanomas invasivos geralmente estão associados a metástases (THOMSON, 1983). A metástase é uma condição comum nas neoplasias melanocíticas de cavidade oral, acometendo principalmente os linfonodos submandibulares, pulmão e com menor frequência, o Sistema Nervoso Central (TEIXEIRA, 2009).

Há variação considerável na aparência, independentemente do local. Macroscopicamente, os melanomas são vistos como proliferações polipóides, placóides ou em forma de cúpula, bem ou mal circunscritos, que variam de 0,5 a 10 cm de diâmetro, mas a maioria têm de 1 a 3 cm. Frequentemente essa neoplasia invade o tecido subcutâneo. A coloração dos melanomas varia de acordo com o grau de diferenciação, ou seja, melanomas bem diferenciados são cinzas, marrons ou pretos. Já os menos diferenciados variam do cinza ao branco. Embora isso tenha certa lógica, alguns autores afirmam que nem o tamanho nem o grau de pigmentação são indicadores confiáveis do potencial

maligno (SCOTT et al, 1996; JUNIOR et al, 2005).

2.1.2. Etiologia

Ainda não são conhecidas as causas exatas que influenciam o aparecimento de neoplasias. Causas químicas ou físicas podem levar aos tumores naturais ou primários e deve ser considerada a predisposição genética, que pode variar entre as espécies, raças, indivíduos, dentre outras. Geralmente uma neoplasia é o resultado de uma associação de diversos fatores, biológicos e ambientais que geram essa anomalia. Atualmente, “carcinógenos” são substâncias capazes de causar ou favorecer o aparecimento de câncer (PARREIRA e KEGLEVICH, 2005).

A luz solar é um importante fator no desenvolvimento do melanoma na pele de indivíduos de idade avançada principalmente (COTRAN et al, 1996). A radiação solar pode causar lesões nas células alterando seu DNA, que quando é reparado modifica a estrutura normal da célula, ocorrendo um processo de mutação gênica, dando origem a células neoplásicas. Esse efeito ocorre principalmente no espectro ultravioleta, entre os raios de 2800 e 3200 Å (PARREIRA e KEGLEVICH, 2005).

Nos cães, o melanoma maligno ocorre principalmente nas raças fortemente pigmentadas (JUNIOR et al, 2005; KUSEWITT e CHOI, 2005), uma vez que em cães com a pele escura a melanina pode ser encontrada por toda a epiderme, bem como dentro dos melanócitos dérmicos superficiais (SCOTT et al, 1996; JUNIOR et al, 2005). As raças mais predispostas são Cocker Spaniel, Boxer, Golden Retriever, Setter Irlandês, Schnauser, Doberman, Pinscher, Chihuahua, Chow-Chow e Pastor Alemão (KOTTLER et al, 2000; JUNIOR et al, 2005). Acomete mais os cães do que os gatos (MANZAN et al, 2005). Nos cavalos tordilhos, o melanoma é muito comum (SMITH, 2002).

2.1.3. Epidemiologia

Segundo Mukaratirwa et al (2005), a prevalência de neoplasias em cães de acordo com sua origem é de 44,4% mesenquimais, 39,4% epiteliais, 8,7% melanocíticos e 7,4% linfocíticos em cães.

Os melanomas são relativamente comuns em cães, compreendendo 3% de todas as neoplasias nesta espécie e 7% das neoplasias malignas. Alguns locais são freqüentemente afetados como a

cavidade oral (56%), lábios (23%), pele (11%), dígitos (8%) e olhos (2%) (SMITH et al, 2002).

Um estudo recente relatou que cerca de um cão em cada três irá desenvolver algum tipo de câncer durante sua vida e esta o levará a morte no caso de cães com idade superior a dez anos (TEIXEIRA, 2009). A média de idade para o aparecimento da neoplasia é de nove anos, não havendo predileção por sexo (SCOTT et al, 1996; JUNIOR et al 2005; KOTTLER, et al 2000). Santos et al. (2005) citam a incidência de melanoma em cães com 6 anos de idade em média. Já Howard (1998) e Dobson e Blackwood (1996) relatam ser o melanoma maligno mais comum em machos do que em fêmeas.

Há uma estimativa de que se a cirurgia de extirpação for optada, a morte do indivíduo ocorre meses após, devido a complicações relacionadas à metástase, sendo a taxa de sobrevivência de um ano, inferior a 10% dos casos (DAHME e WEISS, 1989; STEPHEN et al., 1998). Em outros estudos, cães tratados cirurgicamente obtiveram um tempo médio de sobrevivência de 12 meses e uma porcentagem de óbito de 54% dentro de dois anos, em casos onde a neoplasia era pequena. Já nas neoplasias

maiores, o tempo médio de sobrevivência caiu para quatro meses e uma porcentagem de óbito de 100% dentro de dois meses (KÜMMEL, 1996; SCOTT et al, 1996).

Nos humanos, o melanoma é um dos tipos mais graves de neoplasia. O Instituto Nacional do Câncer estima que 35% das pessoas acometidas no Brasil morrem (BORGES, 2003).

2.1.4. Fisiopatologia

O melanoma se origina a partir da transformação dos melanócitos e melanoblastos, células responsáveis pela produção da melanina, um pigmento importante que atua no bloqueio endógeno dos raios ultravioletas da luz solar (KUMAR et al, 2005). São neoplasias cutâneas primárias que podem ser encontradas em qualquer localização anatômica onde exista o acúmulo de melanócitos (YAGER e SCOTT, 1993) e que acometem todos os animais domésticos e de laboratórios (CONROY, 1967). Os grânulos de melanina localizados na região supranuclear formam um capuz protetor para o DNA das células epiteliais (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004).

O estabelecimento do melanoma maligno é um processo que envolve

várias fases, que progridem desde nevus benignos, que são manchas de pele, passando por intermediários apresentando proliferação celular e estruturas teciduais e celulares anormais conhecidas como displásicas, até a formação de um tumor invasivo e metastático (BORGES, 2003). Inicialmente, uma mácula preta se transforma em uma massa firme, de crescimento rápido, com infiltração local e metástase precoce principalmente para linfonodos regionais e pulmões (OGILVIE e MOORE, 1995; NELSON e COUTO, 2006; DOS SANTOS e MIYAZAWA, 2005). Também pode atingir sistemicamente através de metástases os rins, miocárdio, cérebro e outros locais (MEUTEN, 2002; OGILVIE e MOORE, 1995).

A maioria dos melanomas aparecem como um nódulo elevado que pode ser variavelmente pigmentado e geralmente ulcerado. Melanomas profundamente invasivos estão frequentemente associados à metástase. Células neoplásicas apresentam alto índice proliferativo, perdem a capacidade de aderência, secretam enzimas que atacam a matriz extracelular, invadem os tecidos vizinhos, penetram nos vasos sanguíneos e linfáticos e se espalham pelo organismo, estabelecendo-se e

proliferando em lugares distantes de sua origem, onde surgem os tumores secundários ou metástases (THOMSON, 1983) As células malignas secretam moléculas que estimulam o crescimento de vasos sanguíneos capilares, promovendo uma angiogênese para maior suprimento dessas células tumorais (PRINCE et al, 1997). O melanoma apresenta dois tipos de crescimento, o radial e o vertical. O primeiro possui uma tendência de crescimento horizontal no interior das camadas epidérmicas e dérmicas, o que acontece na maioria das lesões por um tempo que pode ser longo. As células não têm a capacidade de se disseminar nessa fase. Já no padrão de crescimento vertical há um crescimento para baixo, que penetra as camadas dérmicas profundamente na forma de uma massa em expansão, sem maturação celular, sem tendência das células se tornarem menores à medida que invadem a derme reticular. A probabilidade de metástases nessa fase é muito grande, podendo ser prevista com a medição (em milímetros) da profundidade dessa invasão do nódulo em fase de crescimento vertical, abaixo da camada de células granulares da epiderme subjacente (KUMAR et al, 2005).

2.1.5. Diagnóstico

O diagnóstico do melanoma deve ser obtido com base em diversos métodos diagnósticos. O animal afetado deve inicialmente ser submetido a uma avaliação clínica composta por exame físico criterioso e avaliação laboratorial de triagem, geralmente constituída de hemograma, bioquímica sérica e urinálise. A radiografia pode ser utilizada como método de identificação de metástases e a fim de localizar massas orais e nasais que não podem ser visualizadas (CAVALCANTE, 2006).

A radiografia contrastada é o método de eleição a ser utilizado para se determinar a extensão de neoplasias gastrointestinais e genitourinárias. De acordo com Page e Gilson (2001) a varredura com tomografia computadorizada está se tornando mais acessível e define características invasivas de tumores profundos, bem mais eficientes do que as radiografias de pesquisa. Esses métodos são muito utilizados quando os animais em questão serão submetidos a cirurgias e há necessidade de localização e delimitação do processo neoplásico (CAVALCANTE, 2006).

A ultra-sonografia auxilia na avaliação da localização e fronteira de uma massa tumoral, sendo possível determinar os grandes vasos sanguíneos adjacentes, a natureza das cavidades císticas ou não, possíveis metástases e avaliação do volume tumoral inicial e pós-tratamento (PAGE e GILSON, 2001).

A coleta de amostras citológicas através do aspirado por agulha fina pode ser utilizada para a diferenciação de um processo inflamatório de um processo neoplásico ou mesmo evidências de metástase, sendo um método prático, barato e com grande eficiência (DISANTI et al, 1998). Rocha et al (2005) também caracteriza o método como rápido, seguro, induzindo injúria tecidual mínima e não há necessidade de anestesia do animal.

O diagnóstico por meio de citologia é bastante confiável e importante, principalmente quando é realizado precocemente, pois orienta o procedimento cirúrgico e influencia o prognóstico obtido (SANTOS, 2005). Nele se observa células tumorais apresentando núcleo com variação no tamanho, alterações na proporção núcleo/citoplasma, núcleo hiperqueratótico a hipocromático,

células binucleadas ou com mitoses abundantes (JUNIOR et al., 2005).

Histologicamente, os melanomas são classificados de acordo com sua morfologia em melanoma epitelióide, quando ocorre uma proliferação de células redondas, ou fusiformes, quando as células são alongadas. Ainda pode ser classificado como amelanótico ou melanótico quando apresentam pouca ou grande quantidade de melanina citoplasmática, respectivamente. Os melanomas fusiformes e epitelióides apresentam proliferação celular em forma de feixe e lençol ou de cordões e ninhos, respectivamente, na derme superficial ou profunda, circundados por pequena quantidade de tecido conjuntivo (GROSS et al, 1992; YAGER e SCOTT, 1993; YAGER e WILCOCK, 1994; JONES et al, 2000; MEDLEAU e HNILIKA, 2003)

As células neoplásicas do melanoma caracterizam-se por um grande núcleo formado por cromatina agregada ou frouxa, frequentemente com um ou mais nucléolos proeminentes. A visualização do núcleo pode ser difícil quando o citoplasma da célula estiver repleto de grânulos de melanina. O pleomorfismo, a atipia e o número de mitoses variam grandemente, mas, em média, são

achados comuns e permitem a diferenciação para com os melanocitomas (JONES et al, 2000; GOLDSCHIMIDT e HENDRICK, 2002). Células gigantes bizarras podem ocorrer em alguns tumores de cães, mas são mais comuns em gatos, característica não verificada nos melanocitomas. Focos de metaplasia óssea ou cartilaginosa são vistas dentro do tumor, ocasionalmente (GROSS et al, 1992; JONES et al, 2000; GOLDSCHIMIDT e HENDRICK, 2002).

A imuno-histoquímica é necessária para identificar melanomas amelanóticos. Os melanócitos são positivos para vimentina, negativo citoqueratina e variavelmente positivos para proteína S-100 (SCOTT et al, 1996; RASKIN, 2003; KUSEWITT e CHOI, 2005) e segundo Kottler et al. (2000) a proteína e-caderina (considerada fundamental para a dominação dos melanócitos pelos queratinócitos) é evidenciada em metade dos casos de melanoma.

O tamanho e a intensidade de pigmentação são parâmetros utilizados para aferir a malignidade dos tumores melanocíticos (THOMSON, 1983; GOLDSCHIMIDT e HENDRICK, 2002), pois ocorrem casos em que pouca ou nenhuma melanina é produzida, pois as células tumorais podem não se

diferenciar, piorando o prognóstico e dificultando o diagnóstico. Tais tumores são conhecidos como melanomas amelanóticos (THOMSON, 1983). O melanoma é uma das poucas neoplasias em que a localização é considerada um importante fator de diagnóstico e prognóstico (TEIXEIRA, 2009).

O diagnóstico do melanoma pode ser possibilitado por meio da avaliação das características macroscópicas da lesão, da presença de nódulos metastáticos observados na necropsia, além da análise da morfologia celular observada em exames citopatológico e histopatológico (BATISTA et al, 2007). É necessária uma maior compreensão das características histológicas e histoquímicas de células tumorais *in vivo*, para uma melhor compreensão da biologia tumoral e também para obtenção mais rápida e eficiente de um diagnóstico (MANZAN et al, 2005).

2.1.6. Diagnóstico diferencial:

Apenas os sinais clínicos não são suficientes para se concluir o diagnóstico de melanoma em cães, devido ao grande número de diagnósticos diferenciais (SCOTT et al, 1996; KUSEWITT e CHOI, 2005).

Em sua forma benigna, o diagnóstico diferencial são os melanócitos benignos cutâneos normais, que podem aparecer no lentigo no formato de máculas ou manchas de pele preta (MEDLEAU e HNILICA, 2003), hiperpigmentação pós-inflamatória ou por causas endócrinas, que torna a pele pigmentada (melanoderma) e os macrófagos ficam carregados de hemossiderina (SCOTT et al,1996; RASKIN, 2003). A resposta cutânea a inflamação pode levar a formação de nodulações pigmentadas que podem ser confundidas com neoplasias (THOMSON, 1983).

Em sua forma maligna, deve ser diferenciada de ameloblastomas, plasmocitomas, sarcomas não diferenciados, epitelioma, adenoma, neoplasia de células redondas, tumores melanocíticos, hiperplasia das glândulas sebáceas, carcinomas de células escamosas e fibrossarcomas, os quais são confundidos facilmente com melanoma no exame histopatológico (HEDLUND, 2002; RASKIN, 2003; THOMÉ et al, 2003; KOTTLER et al., 2000; KUSEWITT e CHOI, 2005).

2.1.7. Tratamento terapêutico

O tratamento a ser escolhido e o prognóstico são variáveis e dependem da

localização do tumor melanocítico, do comportamento dessas células e do grau de comprometimento das estruturas envolvidas (BISTNER, 2007).

A literatura descreve que a sobrevida média de cães não tratados é de 65 dias, enquanto que os cães com tumores menores que 2 cm de diâmetro apresentam sobrevida média de 511 dias e cães com tumores maiores que 2 cm de diâmetro ou metástase em linfonodo, 164 dias em média (LIPTAK, 2003).

A excisão cirúrgica local não é muito eficaz dependendo do grau de evolução, pois o animal pode morrer devido às metástases alojadas em órgãos como pulmões, fígado, rins ou cérebro (MANZAN et al, 2005). Apesar de todas essas controvérsias, a excisão cirúrgica é o tratamento de escolha, realizada com margem de segurança de pelo menos 3 cm (SILVA, 2006). Não existem alternativas para tratamento, na medicina tradicional, quando um animal já foi tratado para o melanoma e esse recidivou (BENITES e MELVILLE, 2003).

Quando a ressecção cirúrgica não é possível, a criocirurgia passa a ser uma alternativa. Trata-se de uma técnica segura por requerer planos superficiais

de anestesia, pouco cruenta e apresenta raras ocorrências de infecções secundárias para pacientes debilitados, idosos ou de risco. Esse método destrói células anormais com um mínimo dano a área adjacente e ao tecido considerado normal. Tem a vantagem de ser utilizada sobre lesões de difícil acesso como boca, região interdigital, reto e períneo. O uso de antibióticos vai depender do tecido congelado e da possibilidade de contaminação da área crio tratada. O resultado pode ser um aumento na sobrevida e na qualidade de vida superior à média encontrada na literatura (SILVA, 2006).

Como método preventivo de metástases, um tratamento à base de quimioterapia ou radioterapia pode ser feito (KÜMMEL, 1996; SCOTT et al, 1996). A quimioterapia é indicada devido ao alto potencial metastático, porém melanomas geralmente apresentam quimiorresistência em cães e gatos (LIPTAK, 2003). Com a radioterapia, um animal com um melanoma de cavidade bucal com tamanho inferior a 5 cm³ pode apresentar uma sobrevida de até 86 semanas, mas em neoplasias de tamanhos superiores não há relatos (TEIXEIRA, 2009). Contudo, de acordo com BENITES e MELVILLE (2003), a eficiência da excisão cirúrgica, da

radioterapia e da quimioterapia para o melanoma maligno é pequena, com um prognóstico ruim. Cirurgia e radioterapia são os tratamentos utilizados mais frequentemente para controle de tumores da cavidade oral (LIPTAK, 2007)

A imunoterapia é o tratamento do câncer que promove a estimulação do sistema imunitário, sendo a maior promessa para o tratamento adjuvante da doença (LIPTAK, 2003; BERGMAN et al., 2003; SABEL e SONDAK, 2003). Interferon- α é a droga imunomodulatória mais utilizada no tratamento do melanoma em cães e humanos e pode garantir um aumento do intervalo livre de doença em pacientes que apresentem a doença metastática (KITCHELL, 2000; SABEL e SONDAK, 2003; BILLER, 2007; SCHADENDORF et al., 2009).

Como os tratamentos da medicina tradicional não apresentam bons resultados em casos de melanomas malignos com metástases, a busca pela terapêutica homeopática passou a ser freqüente (HOWARD, 1998). O tratamento do melanoma maligno em cães a base de antipsóricos proposto por Hahnemann (1995) como o Phosphorus, Silicea e Calcarea carbonica, pode evoluir para cura (BENITES e MELVILLE, 2003).

A saliva bruta do *Amblyomma cajennense* está sendo estudada, por existir um efeito citotóxico em células CK-MEL-28 (células de melanoma) e MIA PACA-2 (células de adenocarcinoma de pâncreas). Nesse estudo, foram utilizados o ensaio de MTT, citometria de fluxo e microscopia de fluorescência. O resultado foi que a saliva bruta do carrapato foi capaz de provocar a morte dessas células cancerígenas além de não provocar efeitos sobre as células de fibroblastos humanos. Essa descoberta abre perspectivas para a caracterização e desenvolvimento de novas moléculas envolvidas no controle de câncer (SIMONS, 2011).

3. Relato de caso

Um cão de 11 anos de idade sem raça definida foi encaminhado para necropsia no Setor de Patologia da Escola de Veterinária da UFMG após ter sido submetido à eutanásia em decorrência de quadro clínico nervoso progressivo e imagem radiográfica compatível com neoplasia torácica.

À anamnese, realizada aproximadamente um ano antes da eutanásia, foi relatado o surgimento de uma mancha escura de aspecto hemorrágico e crescimento progressivo, que chegou a acometer todo o bulbo ocular direito do cão, cujo exame citológico era sugestivo de melanoma e, por isso, o animal foi submetido à cirurgia de enucleação (Figura 1). O globo ocular acometido foi enviado para exame histopatológico o qual foi diagnosticado como sendo um melanoma (Figura 2E e 2F).



Figura 1: Cão: animal após ter sido submetido à cirurgia de enucleação do olho direito.

Dois meses depois, o animal retornou à clínica apresentando diminuição de apetite e vários episódios de tremores de cabeça, salivação e crises epiléticas agrupadas em um período de 24 horas. Ao exame físico, o animal apresentou-se com estado mental deprimido, tetraparesia discretamente espástica, com ataxia e déficit proprioceptivo à marcha. Reflexos miotáticos exacerbados com reflexo extensor cruzado presente nos membros pélvicos. Exames de nervos cranianos estavam inalterados, exceto pela diminuição de reflexo de ameaça do olho esquerdo. O animal apresentou crises epiléticas focais, com automatismo orofacial, abalos mioclônicos e sinais autonômicos de sialorréia e micção, com generalização tônico-clônica secundária, que duravam aproximadamente um minuto.

Suspeitou-se de meningoencefalomielopatia tendo a metástase como causa mais provável. Inicialmente, foi feita aplicação de diazepam (1 mg/kg, i.v.) para controlar as crises e imediatamente foi instituída terapia antiepilética a base de fenobarbital (5 mg/kg, i.v., cada 12 horas). Entretanto, o quadro do animal evoluiu progressivamente nos dias subsequentes, com agravamento da frequência, da duração e da gravidade das crises epiléticas.

O animal entrou em *status epilepticus*, não responsivo a terapia, inclusive à indução de coma com barbitúricos. O proprietário optou pela eutanásia do animal, o qual foi encaminhado para análise necroscópica.

Ao exame necroscópico, foi observada mancha circular de aproximadamente 1 cm de diâmetro no bulbo ocular esquerdo e, no mediastino, múltiplos nódulos multifocais macios, com 0,5 a 6 cm de diâmetro. No pulmão, foram observados múltiplos nódulos multifocais firmes e brancacentos com 0,5 a 2 cm de diâmetro. Na base do cérebro, as leptomeninges apresentavam-se enegrecidas, assim como o pericárdio. Além desses, foram observados múltiplos nódulos brancacentos na parede atrial esquerda e nos rins milimétricos (variando de 0,1 a 0,3 cm de diâmetro).

O exame histopatológico revelou proliferação celular intensa, não encapsulada, embora bem delimitada,

densamente celularizada e sem padrão de distribuição definido, nos pulmões (Figura 2C), meninges, nódulos mediastinais, coração e rins. As células apresentavam citoplasma escasso, núcleos volumosos, cromatina grumosa, múltiplos nucléolos, mitoses atípicas, pleomorfismo celular, anisocariose e anisocitose intensa, e baixo índice mitótico (Figuras 2A e 2B). No pulmão, as células apresentavam formato mais fusiforme (Figura 2D). Nos fragmentos de cérebro, foram observados nas meninges células neoplásicas com grânulos intracitoplasmáticos acastanhados. A imuno-histoquímica para CD3 e CD75 foi negativa.

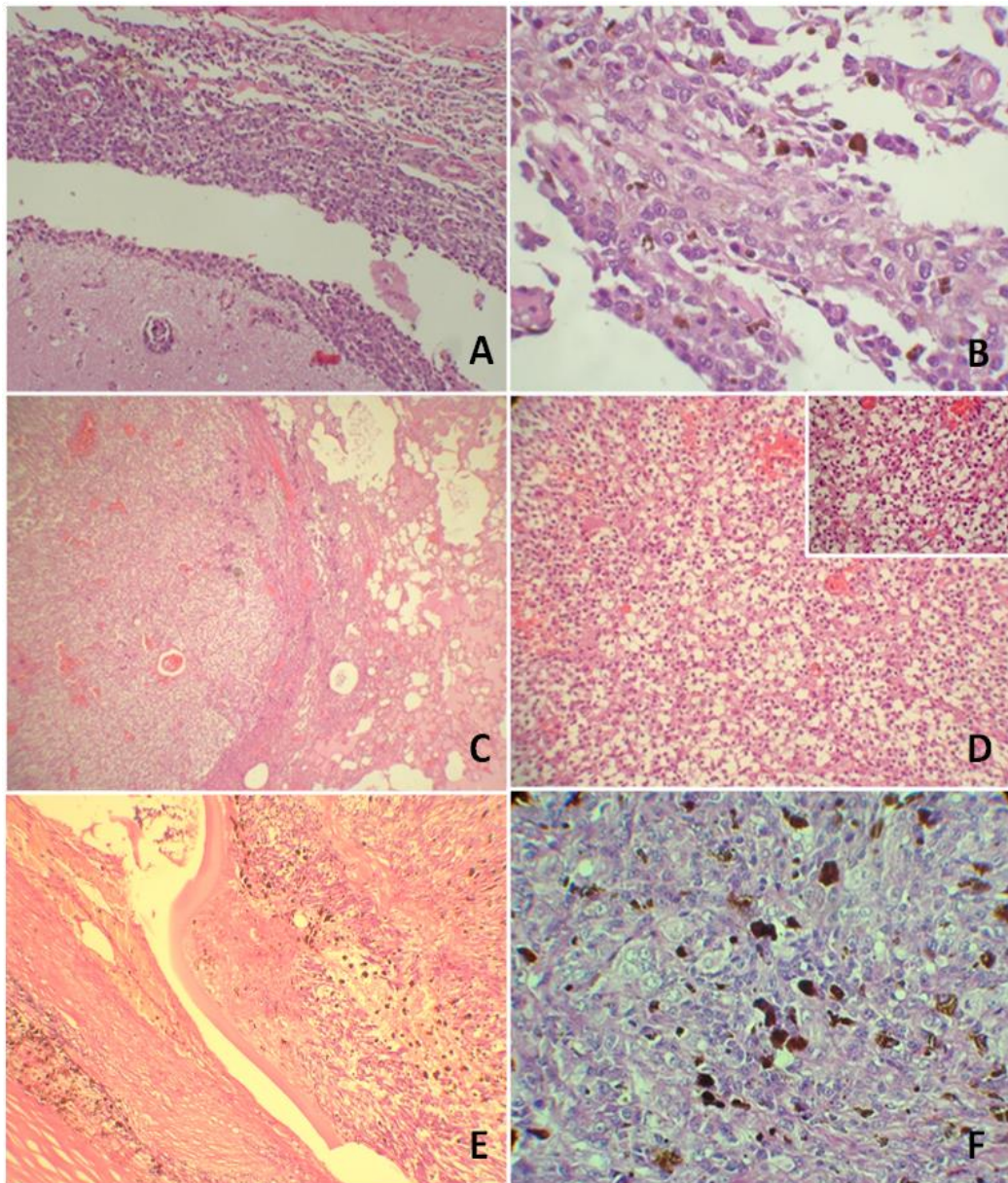


Figura 2A: Cão, meninge: metástase meníngea de melanoma intra-ocular semelhante ao observado no coração, pulmões e rins (HE, 200 X).

Figura 2B: Cão, meninge: proliferação neoplásica de células com acentuada quantidade de grânulos acastanhados intracitoplasmático, citoplasma escasso, núcleos volumosos, cromatina grumosa, múltiplos nucléolos, baixo índice mitótico com mitoses atípicas e baixo pleomorfismo (HE, 400 X).

Figura 2C: Cão, pulmão: metástase pulmonar de melanoma intra-ocular semelhante ao observado no coração, meninges e rins (HE, 40 X).

Figura 2D: Cão, pulmão: proliferação neoplásica de células fusiformes pleomórficas, com citoplasma escasso, núcleo volumoso com a cromatina densa, pleomorfismo celular moderado e baixo índice mitótico (HE, 200 X)

Figura 2E: Cão, globo ocular direito: proliferação neoplásica de células fusiformes, algumas destas apresentando grânulos acastanhados em quantidade variável na córnea e 3ª pálpebra (HE, 200X).

Figura 2F: Cão, globo ocular direito: proliferação neoplásica de células com acentuada quantidade de grânulos acastanhados intracitoplasmático, citoplasma escasso, núcleos volumosos, cromatina grumosa, múltiplos nucléolos, baixo índice mitótico com mitoses atípicas e baixo pleomorfismo (HE, 400 X).

4. Discussão

Como citado por Santos et al. (2005), o animal do caso relatado possuía em média nove anos e era macho, tendo sido relatado como sexo mais predisposto por Howard (1998) e Dobson e Blackwood (1996).

Segundo Cavalcante et al. (2006), o melanoma caracteriza-se por ser invasivo, metastático e de rápido crescimento e, dessa forma, possui prognóstico desfavorável

Manzan et al. (2005) relataram que a excisão cirúrgica local não é muito eficaz dependendo do grau de evolução, pois o animal pode morrer devido as metástases alojadas em órgãos como pulmões, fígado, rins ou cérebro. Ambos os estudos corroboram com o animal relatado.

O melanoma foi diagnosticado precocemente por citologia e esse método segundo Santos et al. (2005) é bastante confiável e importante, principalmente quando é realizado precocemente, pois orienta o procedimento cirúrgico e influencia o prognóstico obtido

O melanoma pode apresentar-se sem nenhuma pigmentação o que dificulta o diagnóstico, desta forma torna-se necessário a realização de exames adicionais como imuno-histoquímica para o diagnóstico do processo. O animal relatado apresentou melanoma amelanocítico nos pulmões, coração e rins e por isso foi realizado imuno-histoquímica, pois macroscopicamente a neoplasia se assemelhava muito ao linfoma.

Os sinais neurológicos exibidos pelo animal devem-se, provavelmente, ao acometimento do sistema nervoso central devido à metástase do tumor, uma vez que um número considerável de neoplasias intracranianas está associado a crises epileptiformes. Entretanto, no primeiro relato de melanoma com disseminação para leptomeninges na literatura veterinária, descrito recentemente por Kim et al. (2009), o animal não exibiu sinais neurológicos até o momento da eutanásia.

É interessante ressaltar que Yacoub et al. (1967) relatou um caso humano semelhante ao descrito neste trabalho, onde foi observado melanoma pigmentado intradérmico com metástase pulmonar amelanótica e cerebral

associada a osteoartropatia pulmonar hipertrófica.

No caso deste relato foi observada disseminação da neoplasia para leptomeninges, como também descrito por Kim et al. (2009) que, segundo Rahimi-Movaghar e Karimi (2003), é uma das formas do melanoma meningeal, rara variante do melanoma humano conhecida como melanomatose leptomeningeal, sendo a outra forma vista como nódulos.

O animal possuía uma neoplasia extremamente agressiva, metastática e de rápido crescimento e como citado por Cavalcante (2006) quando estas características se apresentam o prognóstico do animal torna-se desfavorável. Diante do quadro apresentado pelo animal o proprietário optou pela realização da eutanásia.

Até onde foi possível avaliar na literatura, este é o primeiro caso brasileiro de melanoma intraocular com metástase meníngeana, cardíaca, renal e pulmonar, associada a sintomatologia nervosa.

5. Bibliografia

BATISTA J. B., BEZERRA F. S. B., PEREIRA R. H. M. A., SOARES H. S., SILVA T. F. M., PETRI, A. A.

Melanoma maligno metastático com origem no prepúcio em um cão: relato de caso. Acta veterinária brasílica, v.1, n.2, p. 64-67, 2007.

BENITES N. R., MELVILLE P. A. *Tratamento homeopático de melanoma maligno em cadela. Cultura homeopática*, v.2, n.5, p. 68-722003.

BERGMAN P. J., MCKINGHT J., NOVOSAD A., CHARNEY S., FARRELLY J., CRAFT D., WULDERK M., JEFFERS Y., SADELAIN M., HOHENHAUS A. E., SEGAL N., GREGOR P., ENGELHORN M., RIVIERE I., HOUGHTON A. N., WOLOCHOK J. D. *Long-term survival of dogs with advanced malignant melanoma after DNA vaccination with xenogeneic human tyrosinase: a phase I trial. Clinical Cancer Respiratory*, cap. 9, p. 1284-1290, 2003.

BILLER B. H., *Dow S. Immunotherapy of cancer. Small Animal Clinical Oncology*, ed.4, Philadelphia: Elsevier, p.211-229, 2007.

BISTNER S. I. *Olho e órbita. Manual de cirurgia de pequenos animais*, Barueri: SP, cap. 171, p. 2430-2432, 2007.

BORGES J. *Melanoma, a forma mais letal da doença. Scientific American Brasil*, n.15, p.49-50, 2003.

CAVALCANTE J. A. *Avaliação da incidência do melanoma em um estudo retrospectivo de 37 cães (Canis familiaris) com neoplasias, atendidos na clínica escola de medicina veterinária da universidade Castelo Branco e na clínica veterinária Ossian. Rio de Janeiro, 2006 (Trabalho monográfico de conclusão do curso de pós graduação em medicina veterinária)*

- CONROY J. D. *Melanocytic tumors of domestic animals. Archives of dermatology*, v.96, p.372-380, 1967.
- COTRAN R. S., KUMAR V., ROBBINES S. L. & SCHOEN F. J. **Patologia estrutural e funcional**, ed.5, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 1277, 1996.
- COUTO C. G. *Neoplasias selecionadas em cães e gatos. Medicina Interna de Pequenos Animais*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 867-905, 2001.
- DAHME E., WEISS E. *Anatomia patológica especial veterinária. Acribia AS*, p.458, 1989.
- DISANTI F. S. G. W., RAHAL S. C., ROCHA N. S. *Citologia aspirativa por agulha fina como método de auxílio durante a cirurgia. Cães e gatos*, n.98, ed.16, 1998.
- DOBSON J. M., BLACKWOOD L. Radioterapy of oral malignant melanomas in dogs. **Journal American Veterinary Medicine Association**, v.209, n.1, 1996.
- DOS SANTOS P. C. G., MIYAZAWA C. R. *Melanoma canino. Revista Científica Eletrônica Medicina Veterinária*, ed.6, 2005.
- GOLDSHIMIT H. H., HENDRICK M. J. *Tumors of the skin and soft tissues. Tumors in domestic*, cap.2, 2002.
- GROSS T. L., IHRKE P. J., WALDER E. J. *Veterinary Dermatopathology* ed.1, St. Loius, Missouri, **Mosby Year Book**, 1992.
- HAHNEMANN C. F. S. *Exposição da doutrina homeopática ou Organon da arte de curar*, ed.2, São Paulo, **Grupo de estudos homeopáticas Benoit Mure**, 1995.
- HEDLUND C. S. *Cirurgia do sistema digestório. Cirurgia de pequenos animais*. São Paulo. Roca, p. 246-249, 2002.
- HOWARD P. E. *Neoplasms of the maxilla and mandible*. In: BIRCHARD S. J., 1998.
- JONES T. C., HUNT R. C., KING N. W. **Patologia Veterinária**, São Paulo: Manole, p.1415, 2000.
- JUNIOR A. R. S., MANZAN R. M., PERINELLI S. C., BENTONCELLI M. F., ZICA V. P. *Considerações sobre melanoma em cães: uma abordagem histológica. Boletim médico veterinário – UNIPINHAL*, Espírito Santo do Pinhal, São Paulo, v.1, n.1, 2005.
- JUNQUEIRA L. C., CARNEIRO J. **Histologia básica**, ed.10. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004.
- KITCHELL, 2000 – FALTA ACRESCENTAR NAS REFERENCIAS JA QUE FOI CITADO NO TEXTO
- KIM, D. Y.; ROYAL, A. B.; VILLAMIL, J. A., Disseminated Melanoma in a Dog with Involvement of Leptomeninges and Bone Marrow. **Veterinary Pathology Online**, v. 46, p. 80-83, 2009.
- KOTTLER S. J., FARD A., PACE L. W., JHONSON G. C., MILLER M. A., BEISSENHERZ M. E., RAMOS-VARA J. A. *Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and, imunohistochemical review of 129 cases.* Disponível em <http://vetpatology.org/cgi/content/full/376-597> Acesso em jan/2000.
- KUMAR V., ABBAS A., FAUSTO N. **Robins e CONTRAN – Patologia: as**

- bases patológicas.** Rio de Janeiro, Elsevier, 2005.
- KUMMEL, 1996 – FALTA ACRESCENTAR NAS REFERENCIAS
- KUSEWITT D. F., CHOI C. *Comparason of tyrosinase – Related proten-2, s-100, and melan a imunoreactivy IN: Canine Amelanotic melanomas.* Disponível em <<http://www.vetpathology.org/cgi/content/full/40/60/713>> Acesso em jan./2005.
- LI G.; HERLYN M. *Dynamics of intercellular communication during melanoma development.* **Mol Med Today**, v.6, p.163–169, 2000.
- LIPTAK J. M. *Cancer of the gastrointestinal tract.* **Small Animal Clinical Oncology**, ed.4, Philapelpia: Elsevier, p.455-465, 2003.
- MANZAN R. M., JUNIOR A. R. S., PERINELLI S. C., BERTONCELLI, M. F., ZICA, V. P. *Considerações sobre melanoma maligno em cães: uma abordagem histológica.* **Boletim médico veterinário veterinário - UNIPINHAL- Espírito Santo do Pinhal – SP**, v.01, n.01, p. 41-47, 2005.
- MEDLEAU L., HNILICA K. A. *Alterações da pigmentação.* **Dermatologia de pequenos animais**, p.208-209, 2005
- MEUTEN D. J. *Tumors of the urinary system.* **Tumors in domestic animals**, ed.4, Iowa State Press: Ames, p.509-516, 2002.
- MEYER F., SATYAMOORTHY K., NESBT M., HSU M.Y., Schittek B., GARBE C., HERLYN M.: *Molecular events in melanoma development and progression.* **Front Biosci** **3**:D1005–D1010, 1998.
- MUKARATIRWA S., CHIPUNZA J., CHITANGA S., CHIMONYO M., BHEBHE E. *Canine cutaneous neoplasms: prevalence and infulence of age, sex and site on the presence and potential malignancy of cutaneous neoplasms in dogs from Zimbabwe.* **Journal of the South African Veterinary Association**, v.76, p.59-62, jun, 2005.
- NELSON R. W., COUTO C. G. **Medicina interna de pequenos animais**, Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- OGILVIE G. K., MOORE A. S. *Tumors of the oral cavity.* **Managing the veterinary cancer patient: a practice manual**, ed.1, Trenton: Veterinary Learning Systems, p.332-336, 1995.
- PAGE R. L., GILSON S. D. *Princípios de oncologia.* **Clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro, Roca, p.209-210, 2001.
- PARREIRA I. M., KEGLEVICH E. *As neoplasias em cães.* **Enciclopédia biosfera**, n.1, p.1-32, 2005.
- PRICE J. T., BONOVICH M. T., KOHN E. C. *The biochemistry of cancer dissemination.* **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, n.32, 1997.
- RAHIMI-MOVAGHAR, V.; KARIMI, M. *Meningeal melanocytoma of the brain and oculodermal melanocytosis: case report and literature review.* **Surgical Neurology**, v. 59, p. 200–210, 2003.
- RASKIN R. E. *Pele e tecido subcutâneo.* **Atlas de citologia de cães e gatos**. São Paulo, Roca, p.64-67, 2003.
- ROCHA N. S., SANTANA A. E., ZUCCARI D. A. P. C. *Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a*

- histologia no diagnóstico de tumores mamários.* Disponível em <http://www.scielo.org/> acesso em out. 2005.
- SABEL M. S., SONDAK V. K. *Pros and cons of adjuvant interferon in the treatment of melanoma.* **Oncologist**, cap.8, p.1284-1290, 2003.
- SANTOS P. C. G., COSTA J. L. O., MIYAZAWA C. R., SHIMIZU F. A. *Melanoma Canino.* **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, n.5, 2005.
- SHADENDORF D., ALGARRA S. M., BASTHOLT L., CINAT G., DRENO B., EGGERMONT A. M., ESPINOSA E., GUO J., HAUSCHILD A., PETRELLA T., SCHACHTER J., HERSEY P. *Immunotherapy of distant metastatic disease.* **Ann Oncology**, cap.20, p.41-50, 2009.
- SCOTT D. W., MILLER W. H., GRIFFIN C. *Tumores neoplásicos e não neoplásicos.* **Dermatologia de pequenos animais.** Rio de Janeiro, Interlivros, ed.5, p.1015-1017, 1996.
- SILVA M. S. B., MENEZES L. B., SALES T. P., LIMA F. G., PAULO N. M. *Tratamento de melanoma oral em cão com criocirurgia.* **Acta Scientiae Veterinariae** n.34, p.211-213, 2006.
- SIMONS S. M., JUNIOR P. L. S., FARIA F., BATISTA I. F. C., BATTESTI D. M. B., LABRUNA M. B., TAVASSI A. M. C. *The action of Amblyomma cajennense tick saliva in compounds of the hemostatic system and cytotoxicity in tumor cells lines.* Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332211000722> acesso em out. 2011.
- SMITH S. H., GODSCHMIDT M. H., MAC MANUS P. M. A comparative review of melanocytic neoplasms. **Veterinary Pathology**, p.651-678, 2002.
- STEPHEN J., BICHARD, ROBERT G., SHERDIG. **Clínica de pequenos animais** (Manual Saunders). São Paulo, Roca, p.1075, 1998.
- TEIXEIRA T. F. *Perpectivas no tratamento de melanoma nos cães e no homem.* *Informativo da Associação Brasileira de Oncologia Veterinária*, a.1, n.8, 2009.
- THOMÉ H. E., MOURA V. M., BANDARRA E. P. *Carcinoma de células escamosas infiltrando em glândula perianal de cão: relato de caso.* **Nosso clínico**. e.6, n.34, p.40-42, 2003.
- THOMSON R. G., *Neoplasia. Patologia Geral Veterinária.* Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. p.287-370, 1983.
- YACOUB, M. H.; SIMON, G.; OHNSORGE, J. *Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in association with pulmonary metastases from extrathoracic tumors.* **Thorax**, London, v. 22, p. 226, 1967.
- YAGER J. A., SCOTT D. W. *The skin and appendages.* **Pathology of domestic animals**, São Diego: Academic Press, v.1, c.5, p.447-537, 1993.
- YAGER J. A., WILCOCK B. P. **Color atlas and text of surgical pathology of the dogs and cats**, Toronto: Wolfe, p.320, 1994.