

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
VETERINÁRIA**

**LESÕES DE ADRENAIS E NEOPLASMAS DE  
TIROIDE EM CÃES**

**TESE DE DOUTORADO**

**Camila Tochetto**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2015**

# **LESÕES DE ADRENAIS E NEOPLASMAS DE TIROIDE EM CÃES**

**Camila Tochetto**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Patologia e Patologia Clínica Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM,RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Doutor em Medicina Veterinária**

**Orientador: Profa. Glauca Denise Kommers**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2015**

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências Rurais  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária**

A comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Tese de Doutorado

**LESÕES DE ADRENAIS E NEOPLASMAS DE TIREOIDE EM CÃES**

elaborada por  
**Camila Tochetto**

Como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Doutor em Medicina Veterinária**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

**Glauca Denise Kommers, PhD**  
(Presidente/Orientador)

**Rafael Almeida Fighera, Dr. (UFSM)**

**Marcia Cristina da Silva, Dr<sup>a</sup>. (UFSM)**

**Maria Andréia Inkelmann, Dr<sup>a</sup>. (UNIJUI)**

**Eduardo Kenji Masuda, Dr. (Axys Análises)**

Santa Maria, 27 de fevereiro de 2015.

*Dedico esta tese à minha querida vovó, Odila Agnese Buffon (in memoriam).*



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço imensamente a Deus por guiar meus caminhos até aqui.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais, Ivone e João Carlos, que sempre me incentivaram a estudar e batalhar pelos meus objetivos. Agradeço à minha irmã, Carla, meu ombro amigo em todos os momentos e quem me deu dois dos maiores amores de minha vida, minhas afilhadas: Anna Luiza e Maria Isabel.

Ao meu amado noivo Alexandre, meu amigo e companheiro, agradeço pelo apoio incondicional.

Agradeço a todos os professores do LPV que contribuíram para minha formação profissional (Glaucia Komners, Rafael Fighera, Luiz Francisco Irigoyen e Claudio Barros) desde 2008, quando ingressei no laboratório como bolsista de iniciação científica.

Agradeço, em especial, aos professores que foram meus orientadores na pós-graduação: Rafael Fighera (orientador de mestrado) e Glaucia Kommers (orientadora de doutorado), que ao longo desses anos me acompanharam profissionalmente e pessoalmente, se tornando grandes amigos que sempre me apoiaram, acreditaram em mim e me deram confiança para seguir em frente.

Por fim, agradeço a todos os colegas pós-graduandos e estagiários com quem convivi ao longo desses seis anos no LPV. Todos contribuíram de alguma forma para minha formação acadêmica. Nesse período fiz amigos que vou levar para a vida toda.

“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos.”

Friedrich Nietzsche

## RESUMO

Tese de Doutorado  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária  
Universidade Federal de Santa Maria

### LESÕES DE ADRENAIS E NEOPLASMAS DE TIREOIDE EM CÃES

AUTORA: CAMILA TOCHETTO

ORIENTADORA: GLAUCIA DENISE KOMMERS

Local e data da Defesa: Santa Maria, 27 de fevereiro de 2015.

Esta tese envolveu o estudo das adrenais e da tireoide. O estudo das adrenais baseou-se, principalmente, nos aspectos epidemiológicos e patológicos das lesões observadas nas glândulas de 300 cães necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV/UFSM). Esse estudo foi realizado de forma prospectiva, de março de 2012 a junho de 2013. Dos 300 cães analisados, 82% tinham uma ou mais alterações nas adrenais e 18% não tinham alterações. As lesões hiperplásicas foram as mais prevalentes, com 91,5% das ocorrências, seguidas de lesões degenerativas (26%), circulatórias (20,3%), neoplásicas (15%), inflamatórias (4,1%) e outras lesões (14,2%). A maioria dos animais que apresentou lesões hiperplásicas era constituída de fêmeas, idosos e cães com raça definida. A degeneração gordurosa foi a lesão degenerativa mais frequente (54,7%). Entre as alterações neoplásicas, tumores primários foram mais prevalentes (75,7%), com predomínio de adenomas (57,1%), seguido de feocromocitomas (25%) e carcinomas corticais (17,9%). Os tumores metastáticos perfizeram 24,3% dos casos de alterações neoplásicas. As adrenais foram sítio de metástase de carcinoma mamário, osteossarcoma, melanoma, linfoma, colangiocarcinoma, sarcoma histiocítico e adenocarcinoma pulmonar. No item “outras lesões”, adrenal de estresse foi a alteração mais prevalente (37,1%). Essa alteração era caracterizada histologicamente por córtex de aspecto variegado. Para o estudo das lesões de tireoide foram revisados os protocolos de biópsias e necropsias do LPV/UFSM entre os anos de 2004 e 2014 e todos os casos de tumores tireoidianos foram selecionados. A partir disso, foram anotados dados epidemiológicos, significado clínico dos tumores, presença de aumento de volume cervical, lobos afetados, tamanho, presença e localização de metástases e padrão histológico dos neoplasmas. Foram diagnosticados 26 neoplasmas tireoidianos. Dos cães acometidos, 53,9% eram fêmeas e 46,1% eram machos; 65,4% eram cães com raça definida. Desses, Boxers foram os mais afetados (15,4%). Dos 23 protocolos em que a idade foi informada, 39,1% eram cães adultos e 60,9% eram idosos. A avaliação dos protocolos permitiu constatar que 38,5% dos animais haviam apresentado aumento de volume cervical no momento do exame clínico. Apenas 13,6% dos cães necropsiados morreram ou foram submetidos à eutanásia em decorrência de complicações causadas por metástases dos tumores de tireoide. Dessa forma, em 86,4% dos cães os neoplasmas foram considerados achados incidentais de necropsia. O acometimento unilateral da glândula ocorreu em 75% dos cães. Os diagnósticos histológicos dos tumores primários permitiram constatar que 61,5% dos neoplasmas eram carcinomas de células foliculares, 23,1% eram adenomas de células foliculares, 7,7% eram carcinossarcomas e 7,7% eram tumores de células C. Além disso, foram estudados de forma detalhada e relatados separadamente dois casos de carcinoma de células foliculares da tireoide em que os cães desenvolveram mielopatia secundária à metástase epidural cervical espinhal.

**Palavras-chave:** Doenças de cães. Doenças do sistema endócrino. Adrenais. Tireoide. Hiperplasia nodular. Neoplasmas.

## ABSTRACT

Thesis

Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária

Universidade Federal de Santa Maria

### ADRENAL LESIONS AND THYROID NEOPLASMS IN DOGS

AUTHOR: CAMILA TOCHETTO

ADVISER: GLAUCIA DENISE KOMMERS

Santa Maria, February 27<sup>th</sup>, 2015.

This thesis involved the study of the adrenal and thyroid glands. The study of adrenals was based, primarily, on epidemiological and pathological aspects of the lesions observed in the glands of 300 dogs necropsied in the *Laboratório de Patologia Veterinária* at the *Universidade Federal de Santa Maria* (LPV/UFSM). For this purpose, a prospective study was performed from March 2012 to June 2013, totaling 16 months. Of the 300 dogs examined, 82% had one or more adrenal lesions. Only 18% of these dogs did not have adrenal changes. The hyperplastic lesions were the most prevalent, comprising 91.5% of the cases, followed by degenerative (26%), circulatory (20.3%), neoplastic (15%), inflammatory (4.1%) and other lesions (14.2%). Most of the animals with hyperplastic lesions consisted of females, elderly and purebred dogs. Fatty degeneration was the most common degenerative lesion (54.7%). Among the neoplastic changes, primary tumors were the most prevalent (75.7%), with a prevalence of adenomas (57.1%), followed by pheochromocytomas (25%) and cortical carcinomas (17.9%). Metastatic tumors corresponded to 24.3% of all cases of neoplastic changes. The adrenal glands were the site of metastasis of mammary gland carcinoma, osteosarcoma, melanoma, lymphoma, cholangiocarcinoma, histiocytic sarcoma and lung adenocarcinoma. Under "other lesions", adrenal of stress was the most prevalent change (37.1%). It was characterized histologically by a cortex with irregular appearance. For the study of thyroid lesions, it was reviewed the protocols of biopsies and necropsies performed at the LVP/UFSM between 2004 and 2014, and all cases of thyroid tumors were selected. Epidemiological data, clinical significance of tumors, presence of cervical swelling, affected lobes, tumor size, presence and location of metastasis and histological pattern of the neoplasm. It were recorded 26 tumors of the thyroid gland. Of the affected dogs, 53.9% were females and 46.1% were males; 65.4% were purebred. Of these, Boxers were the most affected (15.4%). In 23 protocols the age was informed; 60.9% of the dogs were elderly and 39.1% were adults. The protocols evaluation allowed establishing that 38.5% of the animals had shown cervical swelling, at the time of clinical examination. From the dogs that underwent to necropsy, only 13.6% died or were euthanized due to complications caused by metastases of thyroid tumors. Thus, in 86.4% of the dogs, the neoplasms were considered as incidental necropsy findings. Glandular unilateral involvement occurred in 75% of the dogs. The histological diagnosis of primary tumors showed that 61.5% of the neoplasms were classified as follicular cell carcinomas, 23.1% as follicular cell adenomas, 7.7% as carcinosarcomas and 7.7% as tumors of C cell. Additionally, two cases of thyroid follicular cell carcinoma in dogs that developed myelopathy secondary to cervical spinal epidural metastasis were minutely evaluated, and separately reported.

**Keywords:** Diseases of dogs. Endocrine diseases. Adrenal glands. Thyroid gland. Nodular hyperplasia. Neoplasms.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	12
2.1 Adrenais .....	12
2.2 Tireoide.....	13
3 ARTIGO 1- Lesões de adrenais em 300 cães.....	16
4 ARTIGO 2 - Neoplasmas na tireoide de cães: 28 casos.....	37
5 ARTIGO 3 - Myelopathy associated with cervical epidural spinal metastasis of follicular-compact thyroid carcinoma in two dogs.....	51
6 DISCUSSÃO .....	61
7 CONCLUSÕES .....	64
8 REFERÊNCIAS .....	65

# 1 INTRODUÇÃO

Animais de companhia e, particularmente, cães e gatos, mantêm uma relação muito próxima com as pessoas. Por dividirem o mesmo ambiente, humanos e animais de estimação são expostos a situações nocivas similares. A expectativa de vida de cães e gatos também tem aumentado consideravelmente, permitindo o desenvolvimento de doenças relacionadas à idade avançada, o que torna esses animais importantes em medicina comparativa. A importância de animais de companhia em medicina comparativa tem sido enfatizada devido à observação de que os genes caninos têm alto grau de homologia com os genes humanos quando comparados a camundongos e ratos (DACKOWSKI et al., 2002; TAN et al., 2002). Considerando que endocrinopatias em cães e gatos são muito similares às que ocorrem em humanos, esses animais podem servir como modelo para o estudo de doenças humanas (KOOISTRA et al., 2009).

A coordenação das atividades de vários tecidos e órgãos, ou seja, a manutenção da homeostase, é feita principalmente pelo sistema nervoso e endócrino (ECCO; LANGOHR, 2011). A complexidade do sistema endócrino deve-se, parcialmente, aos seguintes fatores: (1) o sistema é composto de oito glândulas endócrinas bem definidas (pineal, hipófise, tireoide, paratireoides, pâncreas, adrenais, testículos e ovários) e quatro órgãos (coração, intestino, rins e placenta), em que as secreções endócrinas constituem uma função secundária; (2) dentro de uma glândula, cada hormônio é secretado por um grupo específico de células controladas separadamente por impulsos periféricos; (3) as glândulas endócrinas são funcionalmente inter-relacionadas. A disfunção em uma glândula provoca produção excessiva ou insuficiente de hormônios e alterações em outras secreções de glândulas endócrinas (EILER, 2006).

As lesões que acometem as glândulas do sistema endócrino podem ser divididas em anormalidades do desenvolvimento, alterações circulatórias, inflamatórias, degenerativas e proliferativas (ECCO; LANGOHR, 2011). Lesões proliferativas são as que ocorrem com maior frequência, tanto em humanos (SANDRINI et al., 1997; THOMPSON, 2002; BAUDIN; SCHLUMBERGER, 2007), quanto em animais (BIRCHARD; ROESEL, 1981; THOMPSON et al., 1984; GRUBOR; HAYNES, 2005; KOOISTRA et al., 2009).

Em humanos, doenças endócrinas como distúrbios da tireoide afetam uma porção considerável da população (BJURO et al., 2000). Um exemplo disso são os dados divulgados pelo projeto GLOBOCAN (FERLAY et al., 2001), que estimou para o ano de 2002 a

ocorrência de 141.013 novos casos de câncer de tireoide no mundo e de 35.575 óbitos por essa causa. Todavia, a prevalência e o padrão das doenças da tireoide dependem de fatores étnicos e ambientais. Com exceção do iodo, os determinantes ambientais permanecem desconhecidos em humanos (BJURO et al., 2000), o que se aplica também aos animais em que, na maioria das vezes, a patogenia é desconhecida (ECCO; LANGOHR, 2011).

Tumores da tireoide são os tumores endócrinos mais comuns em cães (WUCHERER; WILKE, 2010) e compreendem 1,1-3,7% de todos os neoplasmas caninos (BICHARD, 1981). Nas adrenais de cães, estudo recente revelou que as lesões hiperplásicas e degenerativas são mais frequentes que os neoplasmas (JUODŽIUKYNIEN et al., 2014).

Dados epidemiológicos são fundamentais para a implementação de estratégias diagnósticas e terapêuticas e, em última análise, para a compreensão da causa das doenças e, a partir daí, da melhor forma de prevenir sua ocorrência (WARD, 2005). O aumento da longevidade dos cães e a consequente elevação da prevalência de doenças relacionadas ao sistema endócrino, a escassez de estudos abrangentes acerca dessas doenças, bem como a similaridade das endocrinopatias de humanos e animais tornam este estudo importante e de grande valor no entendimento das lesões/doenças das adrenais e da tireoide.

O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de lesões de adrenais em 300 cães necropsiados no LPV/UFSM num período de 16 meses, além das características epidemiológicas, como sexo, raça e faixa etária. Adicionalmente, devido a maior prevalência de neoplasmas de tireoide em relação a outros tipos de lesões, foi realizado um estudo visando determinar a prevalência e a epidemiologia dos tumores da tireoide diagnosticados no LPV/UFSM num período de 11 anos (2004-2014), além de estudar os aspectos macro e microscópicos dos neoplasmas de tireoide. Com o intuito de apresentar à comunidade científica dois casos incomuns de carcinoma de tireoide causando mielopatia secundária à compressão medular devido a metástases, dois casos dessa condição em cães foram relatados separadamente.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

Serão aqui abordados, resumidamente, as principais funções e aspectos anatômicos e histológicos das glândulas adrenais e da tireoide de cães. Serão também citadas as principais alterações/doenças que afetam essas glândulas.

### **2.1 Adrenais**

As glândulas adrenais situam-se craniomedialmente aos rins, em uma posição retroperitoneal no teto do abdômen. Elas obtêm sua denominação devido a sua posição, e não possuem relacionamento funcional com os rins. Cada glândula é constituída de dois tecidos endócrinos estrutural e funcionalmente diferentes (KÖNIG; LIEBICH, 2004).

Em corte transversal das glândulas adrenais, observam-se duas áreas principais: a medula no centro e o córtex na periferia. A glândula é recoberta por uma cápsula. Na maioria dos cães, a medula representa 10 a 20% da glândula; o córtex 80 a 90%. O córtex é dividido em três zonas, da periferia para o centro: zona glomerulosa (25% do córtex), zona fasciculada (60%) e zona reticular (15%). A zona glomerulosa secreta mineralocorticoide (aldosterona) e a zona fasciculada e reticular, glicocorticoides (cortisol e corticosterona), bem como pequenas quantidades de esteroides gonadais (estrogênio, progesterona e andrógenos), a camada medular secreta catecolaminas (dopamina, adrenalina e noradrenalina) (EILER, 2006).

A zona glomerulosa é a mais externa. Em carnívoros, equinos e suínos, as células dessa região são colunares e arranjadas em arcos. A zona fasciculada é a maior zona do córtex adrenal, formada por cordões de células cuboidais ou poliédricas arranjados radialmente. Os cordões são separados por sinusoides. O citoplasma dessas células é espumoso devido à presença de vacúolos lipídicos. A zona reticular é a menor zona do córtex, arranjada de forma irregular em cordões de células anastomosados, circundados por sinusoides. A medula da adrenal é composta de células cromafins, colunares ou poliédricas, que formam grupos e cordões separados por sinusoides. Células ganglionares também são encontradas. Nos mamíferos domésticos, a zona externa e interna da camada medular podem ser distinguidas. A primeira tem células maiores e mais escuras que a segunda. Devido ao córtex e a medula



terem interdigitações na sua junção, projeções da zona reticular podem aparecer na medula (BACHA; BACHA, 2006).

A função das adrenais está relacionada à proteção do corpo durante as circunstâncias de estresse, mediante a promoção de alterações metabólicas e adaptações cardiovasculares (EILER, 2006). Os hormônios produzidos nas adrenais modulam o balanço hídrico e de eletrólitos (mineralcorticoides), metabolismo proteico, lipídico e de carboidratos (cortisol) e características sexuais secundárias (esteroides sexuais) (PITTELLA et al., 2012).

As principais alterações/doenças que afetam as adrenais encontram-se no Quadro 1 e foram classificadas de acordo com Capen (2002), Capen (2007) e Ecco e Langohr (2011).

Quadro 1 - Principais alterações/doenças que afetam as adrenais.

<p><b>1. Distúrbios do desenvolvimento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agenesia unilateral</li> <li>- Hipoplasia do córtex</li> </ul>	<p><b>2. Alterações degenerativas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deposição de amiloide</li> <li>- Mineralização</li> <li>- Atrofia idiopática</li> </ul>
<p><b>3. Alterações inflamatórias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adrenalite relacionada a doença sistêmica</li> <li>- Adrenalite linfocítica</li> </ul>	<p><b>4. Alterações circulatórias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragia</li> <li>- Telangiectasia</li> </ul>
<p><b>5. Alterações proliferativas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperplasia e hipertrofia</li> </ul>	<p><b>6. Alterações neoplásicas</b></p> <p>Neoplasmas corticais</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenoma</li> <li>- Mielolipoma</li> <li>- Carcinoma</li> </ul> <p>Neoplasmas medulares</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Feocromocitoma</li> <li>- Neuroblastoma</li> <li>- Ganglioneuroma</li> </ul>
<p><b>7. Síndromes clínicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoadrenocorticismo</li> <li>- Hiperadrenocorticismo</li> </ul>	

## 2.2 Tireoide

A glândula tireoide, nos animais domésticos, está situada junto aos primeiros anéis traqueais, na região cervical, sendo composta (exceto nos suínos) por um lobo direito e um lobo esquerdo, que estão unidos no seu polo caudal por meio de um istmo conjuntivo, o qual

envolve ventralmente a traqueia. Nos cães, os lobos são ovais e longos, dorsolateralmente posicionados sobre a traqueia, na altura do 5º até o 8º anel traqueal (KÖNIG; LIEBICH, 2004).

Cada lobo da glândula tireoide é circundado por uma cápsula fina de tecido conjuntivo e dividido em lóbulos por finas trabéculas. Essas últimas são contínuas com o tecido conjuntivo intralobular esparso, que contém numerosos sinusoides. Cada lóbulo consiste de numerosos folículos de vários tamanhos, frequentemente preenchidos por coloide. As células foliculares variam em altura, dependendo do estado de atividade do folículo. Sua aparência muda de epitélio escamoso ou cuboide baixo no estágio de repouso a cuboide ou colunar no estágio ativo. Em um folículo ativo, a periferia do coloide adjacente à superfície apical das células foliculares é vacuolizada. Em um folículo inativo, o coloide apresenta superfície periférica mais uniforme e sem vacúolos. Entre os folículos encontram-se as células parafoliculares (células C). Essas são maiores e apresentam um citoplasma mais pálido que as células foliculares. Seus núcleos são relativamente grandes e pálidos. Em cães, essas células são abundantes (BACHA; BACHA, 2003).

A função mais bem conhecida da glândula tireoide é a regulação do metabolismo corporal, incluindo a utilização aumentada de gordura, síntese proteica, consumo de oxigênio e geração de calor. A glândula também atua na regulação do metabolismo do cálcio. A tireoide secreta tri-iodotironina (T3), tiroxina (T4) e calcitonina. Tanto T3 quanto T4 provocam alterações metabólicas e a calcitonina impede a hipercalcemia. O hormônio da liberação da tireotropina (TRH) do hipotálamo estimula a secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH) pelos tireotropos na hipófise. O TSH estimula a secreção de T3 e T4 pela tireoide, porém não de calcitonina. A regulação da secreção de calcitonina depende dos níveis sanguíneos de cálcio, e não da hipófise (EILER, 2006).

A tireoide responde a vários estímulos e se encontra em um estado constante de adaptação. Mediante estresse fisiológico de qualquer natureza, a glândula aumenta de tamanho e se torna mais ativa (MAITRA; ABBAS, 2005).

As principais alterações/doenças que afetam a tireoide encontram-se no Quadro 2 e foram classificadas de acordo com Capen (2002), Capen (2007) e Ecco e Langohr (2011).

Quadro 2 - Principais alterações/doenças que afetam a tireoide.

<p><b>1. Distúrbios do desenvolvimento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tecido tireoidiano acessório</li> <li>- Aplasia e hipoplasia</li> <li>- Hipotireoidismo congênito</li> <li>- Cistos do ducto tireoglossos</li> </ul> <p><b>3. Alterações inflamatórias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tireoidite linfocítica</li> </ul> <p><b>5. Alterações neoplásicas</b></p> <p><b>5.1. Alterações neoplásicas benignas</b></p> <p>Neoplasmas de células foliculares</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenoma folicular               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenoma microfolicular</li> <li>- Adenoma macrofolicular</li> </ul> </li> <li>- Cistadenoma</li> <li>- Adenoma papilar</li> <li>- Adenoma oxifílico (Hurthle)</li> <li>- Adenoma trabecular</li> </ul> <p>Neoplasmas de células C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenoma de células C</li> </ul> <p><b>6. Síndromes clínicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotireoidismo</li> <li>- Hipertireoidismo</li> </ul>	<p><b>2. Alterações degenerativas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mineralização</li> <li>- Deposição de amiloide</li> <li>- Acúmulo de lipofuscina</li> <li>- Atrofia folicular idiopática</li> </ul> <p><b>4. Alterações proliferativas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperplasia e hipertrofia</li> <li>- Bócio hiperplásico difuso e bócio coloide</li> <li>- Bócio disormonogênico</li> <li>- Hiperplasia nodular</li> </ul> <p><b>5.2. Alterações neoplásicas malignas</b></p> <p>Neoplasmas de células foliculares</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma folicular</li> <li>- Carcinoma compacto</li> <li>- Carcinoma folicular-compacto</li> <li>- Carcinoma papilar</li> <li>- Carcinoma pobremente diferenciado</li> </ul> <p>Carcinossarcoma</p> <p>Neoplasmas de células C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma de células C</li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### **3 ARTIGO 1- Lesões de adrenais em 300 cães**

Camila Tochetto, Fábio B. Rosa, Taiara M. da Silva, Rafaela A. Caprioli, Rafael  
A. Fighera, Glaucia D. Kommers

(Artigo a ser submetido à revista **Pesquisa Veterinária Brasileira**)

## Lesões de adrenais em 300 cães<sup>1</sup>

Camila Tochetto<sup>2</sup>, Fábio B. Rosa<sup>2</sup>, Taiara M. da Silva<sup>3</sup>, Rafaela A. Caprioli<sup>3</sup>, Rafael A. Fighera<sup>4</sup> e Glaucia Kommers<sup>4\*</sup>

**ABSTRACT.-** Tochetto C., Rosa F.B., Silva T.M., Caprioli R.A., Fighera R.A & Kommers G.D. 2015. [Adrenal lesions in 300 dogs]. Lesões de adrenais em 300 cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM, Av. Roraima 1000, Santa Maria, RS 97105-900.

The adrenal glands of 300 dogs, underwent to necropsy in the *Laboratório de Patologia Veterinária* at the *Universidade Federal de Santa Maria (LPV/UFSM)*, were studied from March 2012 to June 2013. The collected tissues were fixed in 10% buffered formalin and sent to the routine histological processing in order to preparation and analysis of histological slides. Subsequently, it was reviewed the necropsy reports and the epidemiological data of the dogs which had the adrenal glands collected. Out of the 300 dogs examined, 82% had one or more adrenal lesions that were classified according to the pathogenesis and prevalence. Only 18% of these dogs did not have adrenal changes. The hyperplastic lesions were the most prevalent, comprising 91.5% of the cases, followed by degenerative (26%), circulatory (20.3%), neoplastic (15%), inflammatory (4.1%) and other lesions (14.2%). Grossly, hyperplasia was characterized by a variable amount of whitish nodules, ranging from 0.2-1.5 cm of diameter. In 72.9% of the hyperplasia cases, the nodules were composed by cells of the glomerulosa zone. Most of the animals that showed hyperplastic lesions consisted of females (60.4%), elderly (46.9%) and purebred dogs (55.6%). Fatty degeneration was the most prevalent degenerative lesions (54.7%), characterized by cells of the fasciculata and reticularis zones with large cytoplasmic vacuoles. Among the neoplastic changes, primary tumors were the most prevalent (75.7%), with predominance of adenomas (57.1%), followed by pheochromocytomas (25%) and cortical carcinomas (17.9%). Metastatic tumors corresponded to 24.3% of all cases of neoplastic changes. The adrenal glands were the site of metastasis of mammary gland carcinoma, osteosarcoma, melanoma, lymphoma, cholangiocarcinoma, histiocytic sarcoma and lung adenocarcinoma. Under "other lesions", adrenal of stress was the most prevalent change (37.1%). It was characterized histologically by a cortex with irregular appearance, with areas of mild cell vacuolation in the fasciculata zone, interspersed with hypereosinophilic cell groups. This study allowed the conclusion that the lesions in adrenal glands of dogs are extremely common, highlighting the importance of a careful evaluation of this organ in the routine of pathological diagnostic.

INDEX TERMS: diseases of dogs, endocrine system, adrenal glands.

**RESUMO.-** Foram estudadas as adrenais de 300 cães submetidos à necropsia no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, no período de março de 2012 a junho de 2013. Os tecidos coletados foram fixados em formol 10% e encaminhados ao processamento histológico de rotina para confecção e análise de lâminas histológicas. Posteriormente, foram revisados os protocolos de necropsia e dados epidemiológicos referentes aos cães que tiveram as adrenais coletadas foram anotados. Dos 300 cães analisados, 82% tinham uma ou mais alterações nas adrenais, que foram classificadas de

<sup>1</sup> Recebido em.....

Aceito para publicação em .....

Parte da Tese de Doutorado do primeiro autor.

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia Veterinária, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil.

<sup>3</sup> Curso de Medicina Veterinária, CCR-UFSM, Santa Maria, RS.

<sup>4</sup> Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM, Av. Roraima 1000, Santa Maria, RS 97105-900. \*Autor para correspondência: [glaukommers@yahoo.com](mailto:glaukommers@yahoo.com)

acordo com a patogênese e a prevalência. Apenas 18% dos cães não tinham alterações nas adrenais. Lesões hiperplásicas foram as mais prevalentes, com 91,5% das ocorrências, seguido de lesões degenerativas (26%), circulatorias (20,3%), neoplásicas (15%), inflamatórias (4,1%) e outras lesões (14,2%). Macroscopicamente, as hiperplasias caracterizavam-se por variável quantidade de nódulos brancacentos, de até 1,5cm de diâmetro. Em 72,9% dos casos de hiperplasia, os nódulos eram constituídos de células da camada glomerulosa. A maioria dos animais que apresentou lesões hiperplásicas era constituída de fêmeas (60,4%), idosos (46,9%) e cães com raça definida (55,6%). A degeneração gordurosa foi a lesão degenerativa mais prevalente (54,7%) e era caracterizada por células da zona fasciculada e da zona reticular com grandes vacúolos citoplasmáticos. Entre as alterações neoplásicas, tumores primários foram mais prevalentes (75,7%), com predomínio de adenomas (57,1%), seguido de feocromocitomas (25%) e carcinomas corticais (17,9%). Os tumores metastáticos perfizeram 24,3% dos casos de alterações neoplásicas. As adrenais foram sítio de metástase de carcinoma mamário, osteossarcoma, melanoma, linfoma, colangiocarcinoma, sarcoma histiocítico e adenocarcinoma pulmonar. No item “outras lesões”, adrenal de estresse foi a alteração mais prevalente (37,1%). Essa alteração era caracterizada histologicamente por córtex de aspecto variegado, com áreas de fina vacuolização citoplasmática das células da camada fasciculada, intercaladas por grupos de células hipereosinofílicas. Este estudo possibilitou concluir que lesões nas adrenais de cães são extremamente frequentes, de modo que a avaliação cuidadosa desse órgão se faz necessária na rotina de diagnóstico em patologia.

**TERMOS DE INDEXAÇÃO:** Doenças de cães, sistema endócrino, adrenais.

## **INTRODUÇÃO**

Lesões nas adrenais são observadas com frequência na necropsia de cães (Kooistra et al. 2009). As alterações de adrenais têm sido classificadas de acordo com sua etiopatogênese, com ênfase nas síndromes clínicas que causam hipofunção ou hiperfunção da glândula (Capen 2007).

Apesar da vasta literatura acerca de certas alterações ou condições específicas que acometem a glândula adrenal, como neoplasmas (Barthez et al. 1997, Labelle et al. 2004, Bertazzolo et al. 2014, Kool et al. 2014), a literatura veterinária na área de patologia carece de estudos abrangentes e sistemáticos sobre a prevalência de lesões nas adrenais (Juodžiukynien et al. 2014). Apesar de algumas alterações serem consideradas achados incidentais de necropsia, por vezes, podem acarretar síndromes clínicas causando a morte do animal (Kelly et al. 1971, Reusch et al. 2007, Galac et al. 2010, Frank et al. 2013). Devido a isso, o objetivo desse estudo foi determinar a prevalência de lesões de adrenais em 300 cães necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV/UFSM), bem como a classificação dos tipos de lesões e características epidemiológicas, como sexo, raça e faixa etária.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foram coletadas, aleatoriamente, as glândulas adrenais de 300 cães necropsiados no LPV/UFSM no período de março de 2012 a junho de 2013 (16 meses). Cada adrenal coletada foi cortada longitudinalmente, de modo que se pudesse obter um fragmento representativo de todas as camadas da glândula. Posteriormente, os tecidos foram fixados em formol tamponado a 10%. Após a fixação, os materiais foram encaminhados ao processamento histológico de rotina e as lâminas histológicas foram confeccionadas. Foram analisadas, no mínimo, duas lâminas por animal, uma lâmina histológica para cada uma das adrenais coletadas. Em alguns casos foi realizada a coloração de Tricrômico de Masson.

O diagnóstico das alterações proliferativas (hiperplásicas e neoplásicas) foi feito conforme critérios preconizados por alguns autores, a seguir. As alterações hiperplásicas foram diagnosticadas conforme os critérios estabelecidos por Kiupel et al. (2008). Os neoplasmas foram classificados como adenomas quando alteravam a arquitetura normal da adrenal, comprimiam o parênquima adjacente e eram parcial ou totalmente envolvidos por cápsula de tecido conjuntivo. Histologicamente, as células neoplásicas eram bem diferenciadas e semelhantes às células da camada fasciculada. Os tumores foram classificados como carcinoma quando apresentaram, no mínimo, dois dos seguintes critérios: pleomorfismo celular e nuclear acentuado, figuras de mitose, invasão capsular e vascular e áreas de necrose (Capen 2002).

Posteriormente, foram revisados os protocolos de necropsia e os dados referentes ao sexo, à raça e à idade foram anotados. Para a tabulação dos dados referentes à idade, os cães foram subdivididos em três grandes grupos etários: filhotes (até um ano), adultos (de um a nove anos) e idosos (dez anos ou mais) (Fighera et al. 2008).

## RESULTADOS

Dos 300 cães que tiveram as adrenais coletadas, 246 (82%) tinham uma ou mais lesões, que foram classificadas de acordo com a patogênese e a prevalência e estão listadas no Quadro 1. Do grupo de animais com lesões hiperplásicas (91,5%), a maioria era constituída de fêmeas (60,4%), idosos (46,9%) e cães com raça definida (55,6%). Apenas 54 cães (18%) não tinham alterações nas adrenais. Nesse grupo, houve predomínio de machos (59,3%), filhotes (56%) e cães com raça definida (60,4%). Do grupo de animais com outras lesões que não as hiperplásicas (8,5%), a maioria era constituída de machos (57,1%), idosos (50%) e cães com raça definida (57,1%). Adicionalmente, todos os dados epidemiológicos (relacionados ao tipo de lesão encontrada) referentes aos cães deste estudo foram tabulados e são apresentados no Quadro 2.

Nos cães deste estudo, as lesões hiperplásicas foram predominantes, totalizando 225 ocorrências. Macroscopicamente, as adrenais com hiperplasias nodulares caracterizavam-se por múltiplos nódulos bilaterais brancos ou amarelo-claros (Figura 1), de até 1,5cm de diâmetro. Esses nódulos localizavam-se predominantemente sobre a cápsula e no interior da camada cortical. Em alguns casos, nódulos hiperplásicos se projetavam em direção à camada medular (Figura 2).

Em 221 (98,2%), dos 225 casos de lesões hiperplásicas, as adrenais caracterizavam-se histologicamente pela presença de variável quantidade de nódulos contendo células da camada cortical, que se projetavam através da cápsula ou fora dela (Figura 3). Neste trabalho, esses nódulos receberam a denominação de “nódulos de hiperplasia exofítica” (Figura 4). No interior desses nódulos foram observadas células semelhantes às da camada glomerulosa em 164 casos (72,9%). Em 63 casos (28%) estavam presentes tanto células da camada glomerulosa quanto células da camada fasciculada. Menos comumente, em 60 casos avaliados (26,7%) nódulos de hiperplasia eram caracterizados por células com citoplasma finamente vacuolizado e abundante. Esses nódulos foram observados no interior da camada fasciculada e não eram envolvidos por cápsula (Figura 5). Com menor frequência, em 13 cães (5,8%), foram visualizados nódulos de hiperplasia semelhantes aos descritos na camada fasciculada, porém invadindo a camada medular. Quatro cães (1,8%) apresentaram, concomitantemente, hiperplasia nodular e difusa (Figura 6) bilateral da camada fasciculada. Esses cães tiveram hiperadrenocorticismo. Dos cães que apresentaram alguma lesão nas adrenais, em 21 casos (8,5%) não foi observada hiperplasia nodular.

Lesões degenerativas (64) perfizeram 26% dos casos e foram subdivididas em: degeneração gordurosa (35; 54,7%), mineralização (16; 25%), necrose (12; 18,8%) e presença de cistos corticais (1; 1,6%). A degeneração gordurosa era caracterizada por células da zona fasciculada e da zona reticular com grandes vacúolos citoplasmáticos (próximos à região de transição entre a zona cortical e a medular) (Figura 5). As lesões circulatórias (50; 20,3%), foram subdivididas em: trombos de fibrina (20; 40%) (Figura 7), congestão dos sinusoides (19; 38%), hemorragia (8; 16%) e telangiectasia (3; 6%) (Figura 8).

Alterações neoplásicas foram observadas em 37 casos (15%). Em 28 cães (75,7%) havia tumores primários da adrenal, sendo 16 adenomas (57,1% [bilaterais em cinco cães]), sete feocromocitomas (25% [bilaterais em dois cães]) e cinco carcinomas corticais (17,9%). Feocromocitoma foi considerado um achado incidental em cinco cães (71,4%); em dois casos (28,6%) havia metástase, nesses cães, complicações decorrentes das metástases foram responsáveis pela morte ou foram a razão para eutanásia. Os adenomas e os carcinomas corticais foram achados incidentais em todos os cães.

Macroscopicamente, os adenomas caracterizavam-se por nódulos difusamente vermelhos, brancacentos ou amarelados com áreas de hemorragia (Figura 9A), que variavam grandemente de tamanho (0,5-4cm de diâmetro). Nos dois casos cujos adenomas tinham aproximadamente 4cm de diâmetro, eram vermelho-escuros e havia distorção completa do contorno da glândula (Figura 9B). O acometimento unilateral ocorreu em 68,8% dos adenomas. Na microscopia, todos os adenomas eram parcial ou totalmente encapsulados (Figura 10). Os feocromocitomas tinham características macroscópicas variadas. Em um dos cães com feocromocitoma maligno metastático, ambas as adrenais eram levemente aumentadas e distorcidas, com perda da distinção entre a camada cortical e a camada medular, sem formação de nódulo. Nos demais casos de feocromocitoma, os tumores formavam nódulos brancos (Figura 11) ou avermelhados (Figura 12) que variavam de 0,4 a 3,5cm de diâmetro. Microscopicamente, caracterizavam-se por células cuboidais ou poliédricas, organizadas em pequenos feixes ou em manto. O citoplasma variava de escasso a abundante em alguns casos. Alguns tumores tinham células altamente pleomórficas (Figura 13).

Dos cinco casos de carcinoma cortical, em um deles o parênquima glandular da adrenal direita havia sido substituído por uma massa friável e branco-amarelada (Figura 14). Nesse caso, também havia invasão tumoral na veia cava caudal e metástase no fígado. Nos quatro casos restantes, os carcinomas eram caracterizados por pequenos nódulos brancacentos – indistinguíveis macroscopicamente de hiperplasia nodular – de modo que o diagnóstico de carcinoma adrenocortical foi estabelecido com base

na avaliação microscópica. Histologicamente, os carcinomas corticais demonstraram basicamente dois padrões distintos. Um deles era caracterizado por células fusiformes arranjadas em manto ou em pequenos feixes (Figura 15A). No segundo padrão de apresentação, as células neoplásicas eram grandes, redondas ou poliédricas, com abundante citoplasma vacuolizado. O pleomorfismo celular e nuclear era acentuado nesses casos (Figura 15B).

Em nove cães (24,3%) foram observados neoplasmas metastáticos nas adrenais. Desses, metástases de carcinoma mamário foram as mais prevalentes (3; 33,3%) (Figura 16). Os demais tumores metastáticos (cada um com uma ocorrência [11,1%]) foram: osteossarcoma, melanoma, linfoma, colangiocarcinoma, sarcoma histiocítico (Figura 17 e 18) e adenocarcinoma pulmonar. Em um dos cães com metástase de carcinoma mamário, e no cão com sarcoma histiocítico havia múltiplos nódulos macroscopicamente visíveis (Figura 17). Nos demais casos, as metástases só foram visualizadas microscopicamente.

Alterações inflamatórias ocorreram em 10 cães (4,1%) e foram caracterizadas pela presença de infiltrado inflamatório. Em cinco casos havia presença de neutrófilos. Infiltrado linfoplasmocítico foi observado em quatro cães. Em um cão foi observada inflamação granulomatosa. Dois cães apresentaram concomitantemente infiltrado inflamatório linfoplasmocítico e neutrofilico.

No item “outras lesões” (35; 14,2%) foram incluídas as seguintes alterações: adrenal de estresse (13; 37,1%), hematopoiese extramedular (12; 34,3%), presença de hemossiderina (7; 20%), presença de mucina (2; 5,7%) e presença de material semelhante a cristal (1; 2,9%). Macroscopicamente, cães com adrenal de estresse tinham córtex irregular (Figura 19). Essa alteração era caracterizada histologicamente por córtex de aspecto variegado, com áreas de fina vacuolização citoplasmática das células da camada fasciculada, intercaladas por grupos de células hipereosinofílicas (Figura 20). Dos cães com hematopoiese extramedular, em 58,33% havia palidez das mucosas na descrição de necropsia.

## DISCUSSÃO

A partir deste estudo constatou-se que 82% dos cães que tiveram as adrenais coletadas apresentaram algum tipo de lesão, que variavam desde achados incidentais até lesões com significado clínico. Os resultados deste estudo demonstraram a importância da avaliação macro e microscópica das adrenais na rotina de necropsia de cães. Este trabalho permitiu também estabelecer a prevalência e epidemiologia das lesões de adrenais nos cães estudados.

Alterações hiperplásicas são comuns em animais idosos e ocorrem principalmente no fígado, no baço e nas adrenais (Capen 2007). Hiperplasias também são frequentemente descritas nas adrenais de fúres idosos (Miwa et al. 2008, Capen 2007). Os nódulos hiperplásicos observados nas adrenais de cães são geralmente múltiplos, bilaterais e situados em qualquer uma das três zonas do córtex (glomerulosa, fasciculada ou reticular) (La Perle & Capen 2009). Em bovinos, a hiperplasia nodular foi a quarta lesão mais frequente em um estudo sobre neoplasmas de adrenal em animais abatidos para consumo (Wright & Conner 1968). Neste trabalho, alterações hiperplásicas foram observadas em mais de 90% dos cães. Em estudo semelhante, foram avaliadas as adrenais de 32 cães, e as hiperplasias também foram as lesões mais prevalentes (Juodžiukynienė et al. 2014). De modo similar ao que é descrito na literatura, em todos os cães que tiveram nódulos de hiperplasia, esses eram bilaterais e múltiplos. Em 72,9% dos casos de hiperplasia, os nódulos eram caracterizados histologicamente pela presença de células da camada glomerulosa. Do ponto de vista histológico, os nódulos próximos à cápsula apresentam aspecto da zona glomerulosa e, às vezes da zona fasciculada. A hiperplasia nodular da zona reticular é observada em animais com distúrbios funcionais de excesso de andrógeno (La Perle & Capen 2009) e não ocorreu nos cães deste estudo.

Quatro cães (1,8%) que tinham alterações hiperplásicas tiveram hiperadrenocorticismismo. Nesses casos, as adrenais eram caracterizadas por hiperplasia nodular e difusa bilateral da camada fasciculada. Cães com hiperadrenocorticismismo desenvolvem mais comumente hiperplasia difusa da glândula, mas também podem apresentar ambos os padrões (hiperplasia difusa e nodular) concomitantemente (Kelly et al. 1971). No restante dos animais (98,2%) as alterações hiperplásicas foram achados incidentais de necropsia.

Apesar de não ser descrita predisposição sexual em cães com hiperplasia nodular (Capen, 2007), neste estudo, as fêmeas foram mais acometidas (60,4%) que os machos (39,6%). Em relação à faixa etária, cães idosos foram mais afetados (46,9%), semelhante ao que é classicamente descrito na literatura (Capen 2007, La Perle & Capen 2009); porém, o percentual de cães adultos com alterações hiperplásicas também foi significativo (40,2%). Na microscopia eletrônica, em casos de hiperplasia nodular, as alterações ultraestruturais das células são degenerativas (McGavin & Zachary 2007), o que explicaria sua maior



frequência em animais adultos e idosos. Contudo, apesar de menos prevalente (12,9%), hiperplasia nodular também ocorreu em filhotes, demonstrando que todas as faixas etárias podem ser afetadas.

Alterações degenerativas perfizeram 26% das lesões. A degeneração gordurosa foi a lesão degenerativa mais prevalente. Gotículas de lipídeos são achados normais nas células corticais devido à síntese de hormônios esteroides (Kierszenbaum, 2002). Porém, não devem ser associadas ao status funcional da glândula e ocorrem principalmente em cães idosos (Schulz et al., 1991), semelhante ao que foi constatado neste estudo. Em um cão com mineralização a lesão estava associada a quadro de uremia. Mineralização das adrenais ocorre frequentemente em gatos adultos. Incidência de 30% tem sido reportada em gatos, comparada a menos de 6% em cães. Os depósitos minerais normalmente não estão associados com sinais clínicos e a causa é desconhecida (Capen 2007). Cistos adrenais são raramente descritos em humanos, ocorrem em qualquer idade, porém predominam na 5ª e 6ª décadas de vida. Cistos do tipo epitelial são raros em humanos e ocorrem com mais frequência em animais (Pittella et al. 2012). Entretanto, nos principais livros texto de patologia não há citação sobre ocorrência de cistos de adrenal em animais (Capen 2007, La Perle & Capen 2009, Ecco & Langohr 2011).

Telangiectasia do córtex da adrenal ocorre em animais adultos ou idosos e parece se desenvolver após degeneração e perda de células corticais e ectasia dos sinusoides (Capen 2007). Hemorragia nas adrenais pode ocorrer na fase de exaustão por estresse, em casos de toxemia, septicemia, coagulopatia e em animais selvagens que morrem subitamente durante a contenção (Ecco & Langohr 2011).

Neoplasmas nas glândulas adrenais são comuns em cães, principalmente adenomas e feocromocitomas (Barthez et al. 1997, Capen 2002, Labelle et al. 2004). Alterações neoplásicas também foram frequentes neste estudo. Neoplasmas primários e metastáticos perfizeram 15% do total de lesões. Tumores primários foram mais prevalentes (75,7% dos casos de neoplasma). As adrenais foram sítios de metástase em nove cães (24,3% dos casos de neoplasma), incidência semelhante ao que é reportado na literatura (Labelle & De Cock, 2005).

Adenomas corresponderam a 57,1% dos neoplasmas primários. Corroborando com a literatura (Labette et al. 2004, Capen 2007), adenomas do córtex da adrenal foram vistos mais frequentemente em cães idosos (ou acima de 8 anos) e, em todos os casos, foram achados incidentais de necropsia. Apesar dos adenomas serem achados incidentais na maioria dos casos, tumores funcionais podem ser causa de hiperadrenocorticismo em cães (Capen 2002). Adenomas corticais são bem demarcados, usualmente unilaterais, mas podem também ocorrer bilateralmente (Kiupel et al. 2008). Neste estudo, a maioria dos adenomas (68,8%) foi unilateral. Grandes adenomas são amarelos ou vermelhos, distorcem o contorno da glândula afetada e são parcialmente ou completamente encapsulados. Adenomas discretos também são observados em adrenais com múltiplas áreas de hiperplasia. Nesses casos, a distinção entre adenoma e hiperplasia pode ser difícil (Capen 2007). Com base neste estudo, com frequência, critérios macroscópicos não foram suficientes para distinguir entre hiperplasia, adenoma e carcinoma cortical. Após a avaliação microscópica, verificou-se que muitos nódulos macroscopicamente pequenos, se tratavam de adenomas. Também foram observados casos de adenomas grandes (com aproximadamente 4cm de diâmetro) e que distorciam completamente a arquitetura da glândula. Esses casos devem ser avaliados com cuidado, pois já foram reportados adenomas corticais com mais de 6cm de diâmetro (Feldman 2000). Esses achados refletem a importância da avaliação histológica das adrenais no diagnóstico diferencial de lesões nodulares. Além disso, o diagnóstico histológico entre hiperplasia nodular, adenoma e carcinoma também pode ser um desafio ao patologista e é frequentemente mais difícil em glândulas endócrinas que na maioria dos outros órgãos. Devido a isso, critérios de separação devem ser estabelecidos e aplicados de maneira uniforme para a avaliação de lesões proliferativas em glândulas endócrinas, como a adrenal. Para muitas glândulas endócrinas parece haver um *continuum* patológico entre hiperplasia nodular e adenomas derivados de uma população específica de células secretórias (Capen 2002). Essa hipótese pode ser validada ao levar em consideração que as hiperplasias nodulares foram observadas em cães de todas as faixas etárias deste estudo, porém os adenomas só ocorreram em animais adultos (com mais de 8 anos) ou idosos.

Feocromocitomas são os neoplasmas mais comuns da camada medular da adrenal, sendo mais frequentes em cães e bovinos (Capen 2007) e, neste estudo, corresponderam a 25% dos tumores primários (n=7). O termo feocromocitoma maligno é utilizado para designar tumores que invadem a cápsula ou estruturas adjacentes ou que metastatizam para sítios distantes (Capen 2007). Neste estudo, em dois feocromocitomas (28,6%) foram observadas metástases. Os demais tumores eram confinados à camada medular ou se estendiam até a zona fasciculada e glomerulosa. Porém, em três desses casos pôde-se observar características histomorfológicas classicamente descritas para neoplasmas malignos (Capen 2002), sem que fossem constatadas metástases. Tais características foram: marcado pleomorfismo celular e nuclear, figuras de mitose, mitoses atípicas e invasão vascular. Na opinião dos autores, nesses casos, os feocromocitomas devem ser considerados como potencialmente malignos; já que, classicamente, a

literatura preconiza que sejam denominados feocromocitomas malignos apenas aqueles tumores invasivos e metastáticos (Capen 2007). Destaca-se também que nos dois casos de feocromocitoma maligno, complicações causadas pelas metástases foram responsáveis pela morte dos animais.

Carcinomas corticais perfizeram 17,9% dos neoplasmas primários de adrenal (n=5). Diversos autores alertam para a dificuldade de diferenciar adenomas de carcinomas corticais na ausência de metástases ou invasão óbvia (Reusch & Feldman 1991, Feldman 2000, Capen 2002). Neste estudo, nos casos de adenoma, as células eram bem diferenciadas e tinham morfologia semelhante às células da camada fasciculada. Nos carcinomas, a característica histológica mais significativa foi a morfologia celular variada; alguns tumores caracterizavam-se pela presença de células poliédricas ou arredondadas; em outros, predominavam células fusiformes e alongadas. Labelle et al. (2004) estabeleceram critérios sistemáticos que auxiliam na diferenciação entre adenomas e carcinomas adrenocorticais; no entanto, para esses autores, o método de inclusão dos casos de carcinoma foi baseado na presença de metástase ou invasão vascular. Neste estudo, em um carcinoma adrenocortical ocorreu metástase e invasão vascular. Os demais casos eram carcinomas em estágio inicial, sendo caracterizados por nódulos muito pequenos e delimitados em meio ao córtex. A maioria dos carcinomas corticais foi diagnosticada em animais adultos, e todos os casos foram achados incidentais de necropsia. Talvez esses neoplasmas tenham progressão tumoral muito lenta, e devido ao diagnóstico precoce não houve tempo para o crescimento tumoral, estabelecimento de invasão vascular e metástases.

As adrenais foram alvo de metástase em nove cães (24,3% dos cães com neoplasmas). Metástase de carcinoma mamário foi a mais prevalente e ocorreu em três casos (33,3% dos cães com metástase). As adrenais são comumente descritas como sítios de metástase de neoplasmas mamários e atingiu 15% dos casos em um estudo (Oliveira Filho et al. 2010). Os demais tumores metastáticos foram: osteossarcoma, melanoma, linfoma, colangiocarcinoma, sarcoma histiocítico e adenocarcinoma pulmonar. Foi reportado que em 40,2% dos casos as metástases são encontradas na avaliação macroscópica das adrenais de cães, o restante é detectado apenas durante a avaliação histológica (Labelle & De Cock, 2005). Neste estudo, em 77,8% dos cães com metástases, essas só foram visualizadas histologicamente. Em um cão com metástase de carcinoma mamário, e no cão com sarcoma histiocítico havia nódulos macroscopicamente visíveis. Esses resultados reiteram a importância da avaliação criteriosa das adrenais tanto macro como microscopicamente.

Um achado importante deste trabalho está incluído no item “outras lesões” e foi denominado adrenal de estresse. Esse padrão de lesão ocorre porque nos estados de estresse há, inicialmente, intensa depleção lipídica das células claras da zona fasciculada, que se transformam em células compactas. A depleção não é uniforme, faltando em algumas áreas ou estendendo-se até a glomerulosa, cuja estrutura é mantida. Por vezes, ilhotas de células claras são circundadas por compactas, ou vice-versa. Essa adaptação ocorre nas primeiras 8-24 horas de estresse. Se o indivíduo sobrevive e o estresse persiste por algumas semanas, há reposição de lipídeos seguida de hiperplasia difusa ou nodular compensatória até que uma segunda depleção lipídica ocorra no período de exaustão. Depleção e reposição de lipídeos associados à hiperplasia conferem à glândula aspecto macro e microscópico variegado, muito semelhante ao da fase inicial de estresse (Pittella et al, 2012).

Alteração no córtex adrenal causada por episódios de estresse também pode explicar a alta prevalência de hiperplasia nodular nos cães deste estudo, pois de forma geral, todos os cães incluídos neste trabalho morreram ou foram submetidos à eutanásia em decorrência de algum processo patológico que gerou estresse físico. Sob esse ponto de vista, fatores de estresse também podem explicar a ocorrência das hiperplasias nos filhotes, pois lesões relacionadas a processos degenerativos (como as hiperplasias nodulares) são pouco frequentes em animais jovens (La Perle & Capen 2009).

Hematopoiese extramedular foi observada em 12 cães deste estudo. Nos protocolos de necropsia, sete (58,3%) desses cães tinham palidez das mucosas, sugerindo algum grau de anemia. Porém, diferentemente do que foi observado neste trabalho, Capen (2007) afirma que hematopoiese extramedular é um achado incidental e não está relacionada à anemia. Nos cinco casos (41,7%) em que não havia qualquer indício de anemia nos protocolos de necropsia, grupos de células hematopoiéticas estavam localizados no interior de adenomas. Presença de focos de hematopoiese extramedular no interior de adenomas é frequente (Labelle 2004).

## CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitiram as seguintes conclusões:

- A maioria dos cães deste estudo apresentou algum tipo de lesão nas glândulas adrenais.
- As principais alterações observadas nas adrenais dos cães deste estudo foram alterações hiperplásicas, seguidas de alterações degenerativas e circulatórias.
- Raramente as hiperplasias nodulares tinham alguma implicação clínica.
- Macroscopicamente, muitas vezes, não foi possível distinguir entre hiperplasia nodular, adenoma e carcinoma adrenocortical.
- Na maioria dos cães com neoplasmas metastáticos, as células tumorais só puderam ser visualizadas microscopicamente.
- Uma das lesões mais importantes descritas neste estudo foi a adrenal de estresse.

**Agradecimentos.**- C. Tochetto (doutorado), T.M. da Silva e R.A. Caprioli (iniciação científica - PIBIC) são bolsistas do CNPq. F.B. Rosa (doutorado) é bolsista da CAPES. G.D. Kommers é bolsista de Produtividade do CNPq (PQ-2).

## REFERÊNCIAS

- Barthez P.Y., Marks S.L., Woo J., Feldman E.C. & Matteucci M. 1997. Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J. Vet. Intern. Med.* 11:272-278.
- Bertazzolo W., Didier M., Gelain M.E., Rossi S., Crippa L., Avallone G., Roccabianca P., Bonfanti U., Giori L. & Fracassi F. 2014. Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Vet. Clin. Pathol.* 43:453-459.
- Capen C.C. 2002. Tumors of the endocrine glands, p. 607-696. In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Press, Ames.
- Capen C.C. 2007. Endocrine glands, p. 325-428. In: Maxie G.M. (Ed.), *Kennedy, and Palmer's, Pathology of Domestic Animals*. Vol. 3. 6th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Ecco R. & Langohr I.M. 2011. Patologia do Sistema Endócrino, p. 747-796. In: Santos R.L. & Alessi A.C. (Eds), *Patologia Veterinária*. Roca, São Paulo.
- Feldman E.C. 2000. Hyperadrenocorticism, p. 1460-1487. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Ed.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the dog and cat*. 5th ed. WB Saunders, Philadelphia.
- Figuera R. A., Souza T.M., Silva M.C., Brum J.S., Graça D.L., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2008. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). *Pesq. Vet. Bras.* 28:223-230.
- Frank C.B., Valentin S.Y., Scott-Moncrieff J.C. & Miller M.A. 2013. Correlation of inflammation with adrenocortical atrophy in canine adrenalitis. *J. Comp. Pathol.* 149:268-279.
- Galac S., Kars V.J., Klarenbeek S., Teerds K.J., Mol J.A. & Kooistra H.S. 2010. Expressions of receptors for luteinizing hormone, gastric-inhibitory polypeptide, and vasopressin in normal adrenal glands and cortisol-secreting adrenocortical tumors in dogs. *Domest. Anim. Endocrinol.* 39:63-75.
- Juodžiukynienė N., Aiuliienė A., Sabeckienė J. & Valančiūtė A. 2014. The histopathological evaluation of dogs adrenal glands. *Veterinarija ir Zootechnika (Vet Med Zoot)*. 66:12-19.
- Kelly D.F., Siegel E.T. & Berg P. 1971. The Adrenal Gland in Dogs with Hyperadrenocorticism. A Pathologic Study. *Vet. Pathol.* 8:385-400.
- Kierszenbaum A.L. 2002. *Histology and Cell Biology. An Introduction to Pathology*. Mosby, St. Louis, p. 365-369.
- Kiupel M., Capen C.C., Miller M., Smedley R. 2008. *Histological Classification of tumors of the Endocrine System of Domestic Animals*. American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Comparative Oncology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 192p.
- Kooistra H.S., Galac S., Buijtsels J.J. & Meij B.P. 2009. *Endocrine Diseases in Animals*. *Horm. Res.* 71:144-147.
- Kool M.M., Galac S., Kooistra H.S. & Mol J.A. 2014. Expression of angiogenesis-related genes in canine cortisol secreting adrenocortical tumors. *Domest. Anim. Endocrinol.* 47:73-82.
- Labelle P. & De Cock H.E.V. 2005. Metastatic Tumors to the Adrenal Glands in Domestic Animals. *Vet. Pathol.* 42:52-58.
- Labelle P., Kyles A.E., Farver T.B. & de Cock H.E.V. 2004. Indicators of Malignancy of Canine Adrenocortical Tumors: Histopathology and Proliferation Index. *Vet. Pathol.* 41:490-497.
- La Perle K.M.B. & Capen C.C. 2009. Sistema endócrino, p.693-742. In: McGavin M.D. & Zachari J.F. (Eds), *Bases da Patologia em Veterinária*. 4ª ed. Elsevier, Rio de Janeiro.

- McGavin D.M. & Zachary F.J. 2007. Bases da Patologia em Veterinária. 4<sup>o</sup> ed. Elsevier, Rio de Janeiro. 1476p.
- Miwa Y., Nakata M., Kurosawa A., Sasai H. & Sasaki N. 2008. Adrenal Diseases in Ferrets in Japan. J. Vet. Med. Sci. 70:1323-1326.
- Oliveira Filho J.C., Kommers GD., Masuda E.K., Marques B.M.F.P.P., Figuera R.A., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2010. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. Pesq. Vet. Bras. 30:177-185.
- Pittella J.E.H., Coutinho L.M.B., Hilbirg A., Basilio-De-Oliveira C.A., Basilio-De-Oliveira R.P., Bisi, H., Zerbini MCN., Godoy P., Rocha LOS. & Barbosa A.J.A. 2012. Sistema Endócrino, p.1103-1178. In: Filho G.B (Ed.), Bogliolo Patologia. 8<sup>o</sup> ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Reusch C.E. & Feldman E.C. 1991. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. Pretreatment evaluation of 41 dogs. J. Vet. Intern. Med. 5:3-10.
- Reusch C.E., Sieber-Ruckstuhl N., Wenger M., Lutz H., Perren A. & Pospischil A. 2007. Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. Vet. Rec. 160:219-224.
- Schulz L.C.I. 1991. Pathologie der Haustiere. Deutschland, Jena, p. 802-809.
- Wright B.J. & Conner H.G. 1968. Adrenal Neoplasms in Slaughtered Cattle. Cancer Res. 28:251-263.

### Legendas das Figuras

- Fig.1. Hiperplasia nodular. Sobre a cápsula de ambas as adrenais há múltiplos nódulos de hiperplasia. A adrenal esquerda está aumentada de tamanho e há distorção do formato da glândula.
- Fig.2. Hiperplasia nodular. Corte longitudinal das adrenais da Fig.1. Ambas as glândulas têm múltiplos nódulos brancos ou branco-amarelados, localizados por toda a extensão da camada cortical e, em alguns locais, invadem a camada medular.
- Fig.3. Hiperplasia nodular. Células da camada glomerulosa projetam-se através da cápsula. HE, obj.20x.
- Fig.4. Hiperplasia nodular. Invasão da cápsula por células da camada cortical. Tricrômico de Masson, obj.20x.
- Fig.5. Hiperplasia nodular. Nódulos não encapsulados no interior da camada fasciculada, caracterizam-se por células com citoplasma finamente granular e abundante. Adicionalmente, também se observa degeneração gordurosa nas células da zona fasciculada e reticular. HE, obj.10x.
- Fig.6. Hiperplasia difusa da cortical. A zona fasciculada caracteriza-se por células grandes com citoplasma abundante e finamente vacuolizado. HE, obj.10x.
- Fig.7. Trombos de fibrina no interior de sinusoides. Também são observados numerosos macrófagos contendo pigmento granular marrom (interpretado como hemossiderina). HE, obj.20x.
- Fig. 8. Telangiectasia. Múltiplos espaços vasculares dilatados e repletos de hemácias. HE, obj.10x.
- Fig. 9. Adenoma. Adrenal aumentada de tamanho. No detalhe, após secção longitudinal da glândula, observa-se que a arquitetura tecidual foi obliterada por nódulos branco-amarelados com áreas de hemorragia (A). Adrenal direita aumentada de tamanho, com 4 cm de diâmetro. No detalhe, após secção longitudinal, nota-se o parênquima glandular totalmente substituído por tecido vermelho friável (B).
- Fig.10. Adenoma. Coloração de Tricrômico de Masson evidenciando células da camada fasciculada circundadas por cápsula de tecido conjuntivo fibroso, caracterizando histologicamente um adenoma. Tricrômico de Masson, obj.10x.
- Fig.11. Feocromocitoma. Nódulo branco de 0,4cm de diâmetro localizado na camada medular da adrenal esquerda.
- Fig. 12. Feocromocitoma. A arquitetura da adrenal direita foi substituída por uma massa avermelhada. Não há distinção entre camada cortical e medular.

- Fig.13. Feocromocitoma. Células neoplásicas arranjadas em manto. Note a anisocariose acentuada. HE, obj.40x.
- Fig.14. Carcinoma cortical. Adrenal direita substituída por uma massa friável e branco-amarelada, com áreas de mineralização.
- Fig. 15. Carcinoma cortical. Padrão histológico caracterizado por células pequenas e fusiformes (A). HE, obj.20x. Outra forma de apresentação de carcinoma cortical: nesse padrão, as células são grandes, redondas ou poliédricas e têm abundante citoplasma vacuolizado (B). HE, obj.40x.
- Fig. 16. Metástase de carcinoma simples mamário para as adrenais. Células neoplásicas grandes e acentuadamente pleomórficas sobre a cápsula da glândula. HE, obj.40x.
- Fig. 17. Metástase de sarcoma histiocítico para as adrenais. Nódulos branco-amarelados, alguns com hemorragia, localizados tanto na camada cortical quanto na medular.
- Fig. 18. Metástase de sarcoma histiocítico para as adrenais. Grupo de células neoplásicas no interior da cápsula. HE, obj.10x.
- Fig. 19. Adrenal de estresse. Aspecto irregular do córtex de ambas as glândulas. No detalhe, aspecto macroscópico de adrenais normais.
- Fig. 20. Adrenal de estresse. Córtex de aspecto variegado, com áreas de fina vacuolização citoplasmática das células da camada fasciculada, intercaladas por grupos de células hipereosinófilicas. HE, obj.10x.

### Quadros

**Quadro 1. Prevalência das lesões observadas nas adrenais de 246 cães**

Lesões	Nº*	%
<b>Hiperplásicas</b>	<b>225</b>	<b>91,5</b>
<b>Degenerativas</b>	<b>64</b>	<b>26</b>
Degeneração gordurosa	35	14,2
Mineralização	16	6,5
Necrose	12	4,9
Cistos corticais	1	0,4
<b>Circulatórias</b>	<b>50</b>	<b>20,3</b>
Trombos de fibrina	20	8,1
Congestão	19	7,7
Hemorragia	8	3,3
Telangiectasia	3	1,2
<b>Neoplásicas</b>	<b>37</b>	<b>15</b>
Neoplasmas primários	28	11,4
Neoplasmas metastáticos	9	3,6
<b>Inflamatórias</b>	<b>10</b>	<b>4,1</b>
Infiltrado inflamatório	10	4,1
<b>Outras lesões</b>	<b>35</b>	<b>14,2</b>
Adrenal de estresse	13	5,3
Hematopoiese extramedular	12	4,9
Deposição de pigmento (hemossiderina)	7	2,8
Presença de mucina	2	0,8
Presença de cristais	1	0,4

\*Considerar que frequentemente um mesmo cão tinha mais de uma lesão.

**Quadro 2. Dados epidemiológicos dos 300 cães que tiveram as adrenais coletadas**

	Sexo		Filhote	Faixa etária		Raça	
	Fêmea	Macho		Adulto	Idoso	CRD <sup>a</sup>	SRD <sup>b</sup>
<b>Alterações (246)</b>							
<b>Alterações hiperplásicas (225)<sup>c</sup></b>	134	88	27	84	98	125	97
<b>Alterações degenerativas (64)</b>							
Degeneração gordurosa (35) <sup>d</sup>	16	19	2	15	14	17	18
Mineralização (16)	8	8	0	3	13	8	8
Necrose (12)	9	3	0	8	4	5	7
Cisto cortical (1)	0	1	1	0	0	0	1
<b>Alterações circulatórias (50)</b>							
Trombos de fibrina (20) <sup>e</sup>	14	6	1	6	12	11	9
Congestão (19) <sup>e</sup>	12	7	2	6	10	14	5
Hemorragia (8) <sup>e</sup>	5	3	1	3	3	4	4
Telangiectasia (3) <sup>e</sup>	2	1	0	0	2	3	0
<b>Neoplasmas primários (28)</b>							
Adenoma (16) <sup>e</sup>	9	7	0	4	11	12	4
Feocromocitoma (7)	2	5	0	3	4	7	0
Carcinoma cortical (5)	3	2	0	3	2	3	2
<b>Neoplasmas metastáticos (9)<sup>e</sup></b>	5	4	0	2	6	6	3
<b>Alterações inflamatórias (10)</b>							
Infiltrado inflamatório (10)	6	4	0	3	7	7	3
<b>Outras alterações (35)</b>							
Adrenal de estresse (13) <sup>e</sup>	5	8	0	8	4	9	4
Hematopoiese extramedular (12) <sup>e</sup>	11	1	1	5	5	8	4
Hemossiderina (7)	6	1	0	1	6	6	1
Mucina (2)	0	2	0	0	2	1	1
<b>Sem alterações (54)<sup>d,f</sup></b>	22	32	28	19	3	32	21

<sup>a</sup> SRD: sem raça definida, <sup>b</sup> CRD: com raça definida, <sup>c</sup> Em três protocolos o sexo e a raça não foram informados. A idade não foi informada em 16 protocolos, <sup>d</sup> Em quatro protocolos a idade não foi informada, <sup>e</sup> Em um dos protocolos a idade não foi informada, <sup>f</sup> Em um protocolo a raça não foi informada.



Figura 1



Figura 2



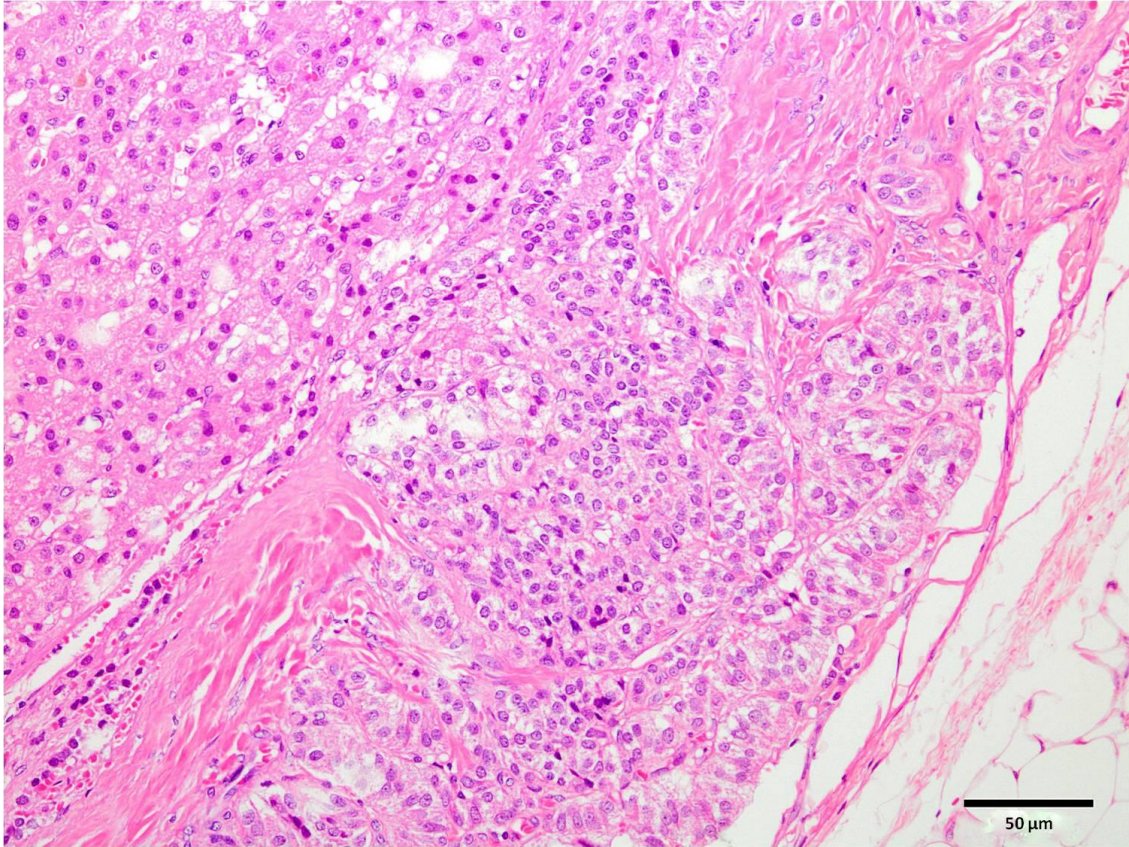


Figura 3

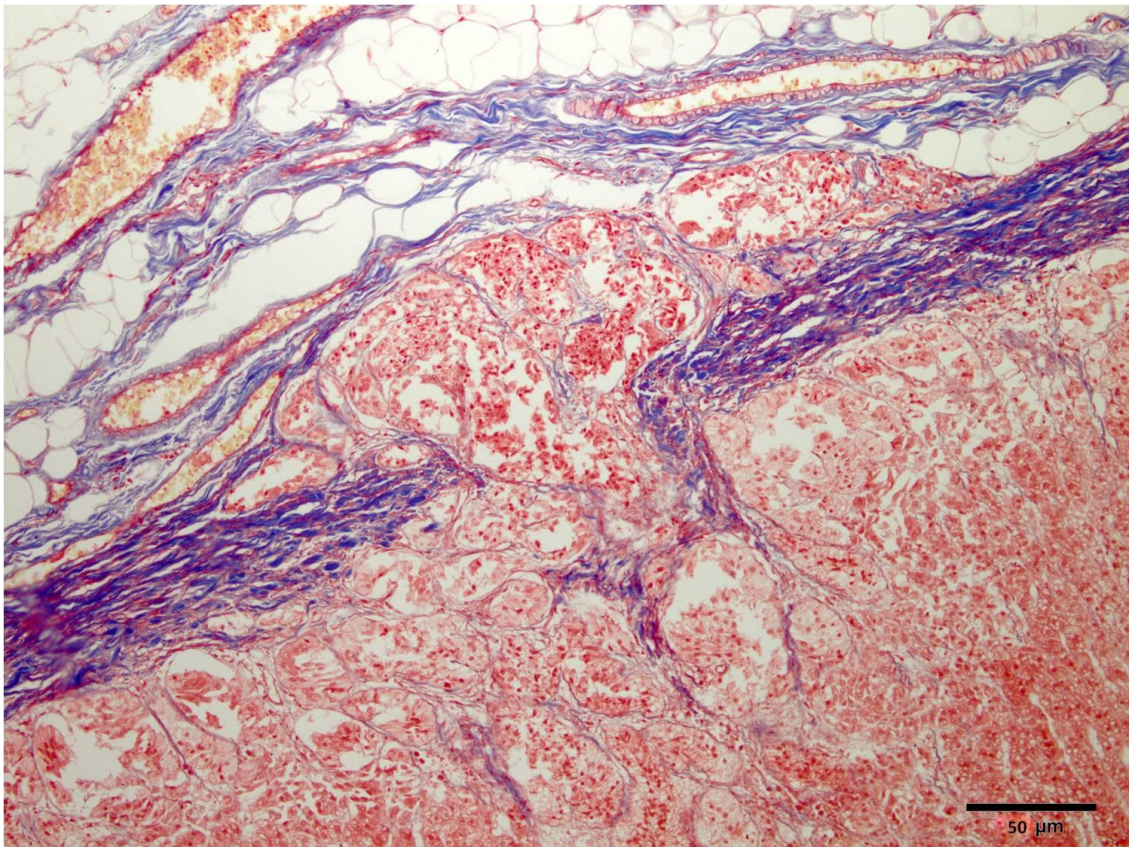


Figura 4



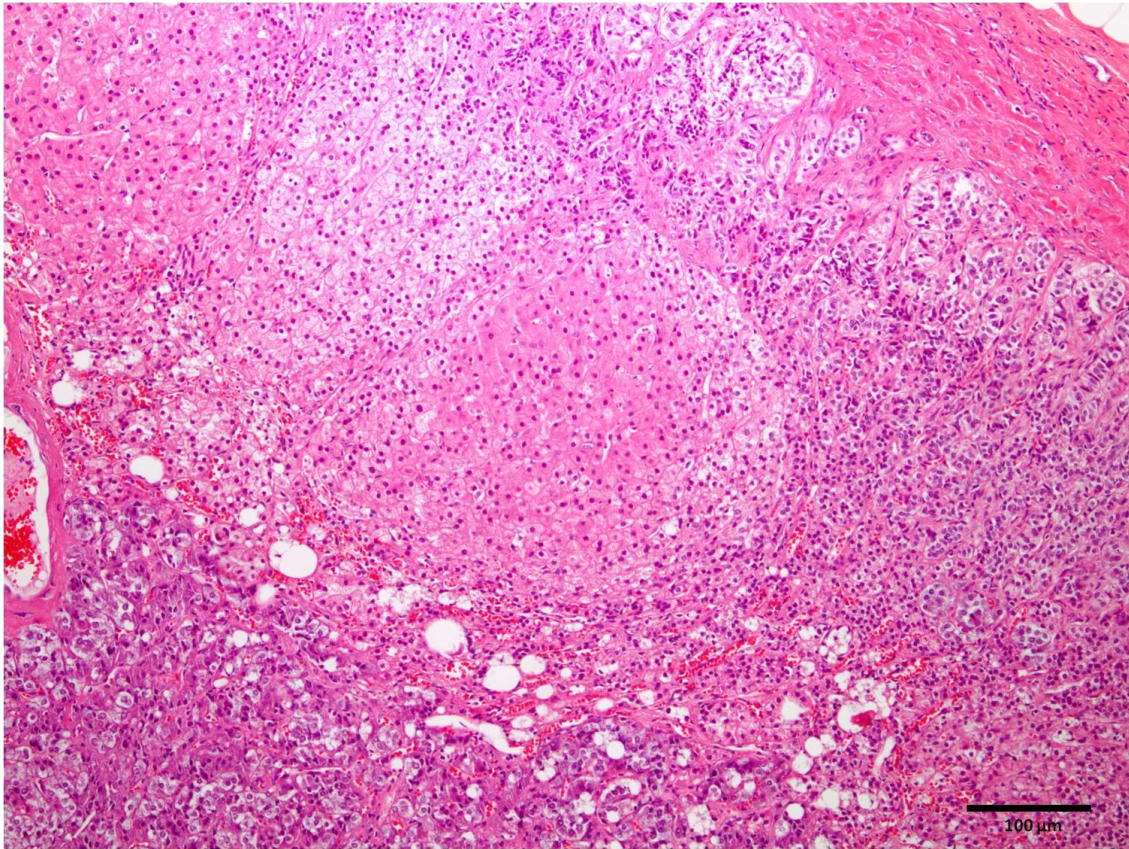


Figura 5

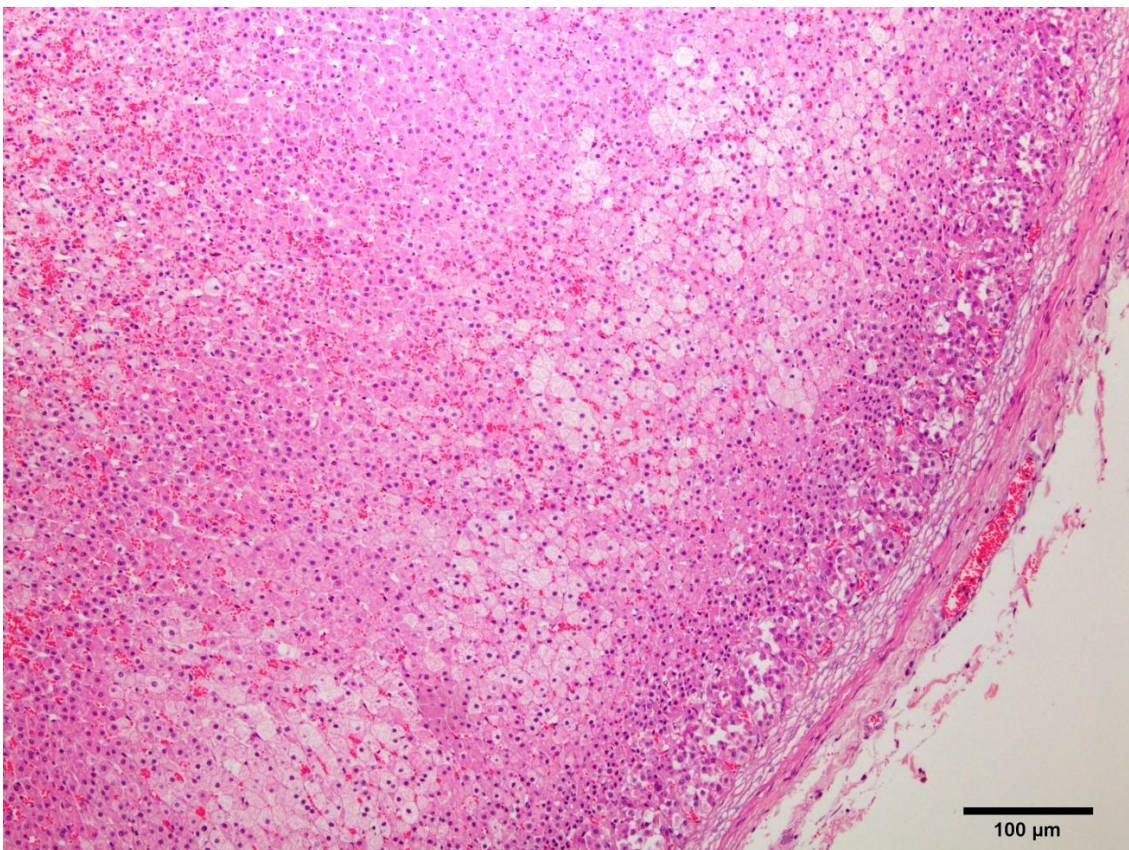


Figura 6



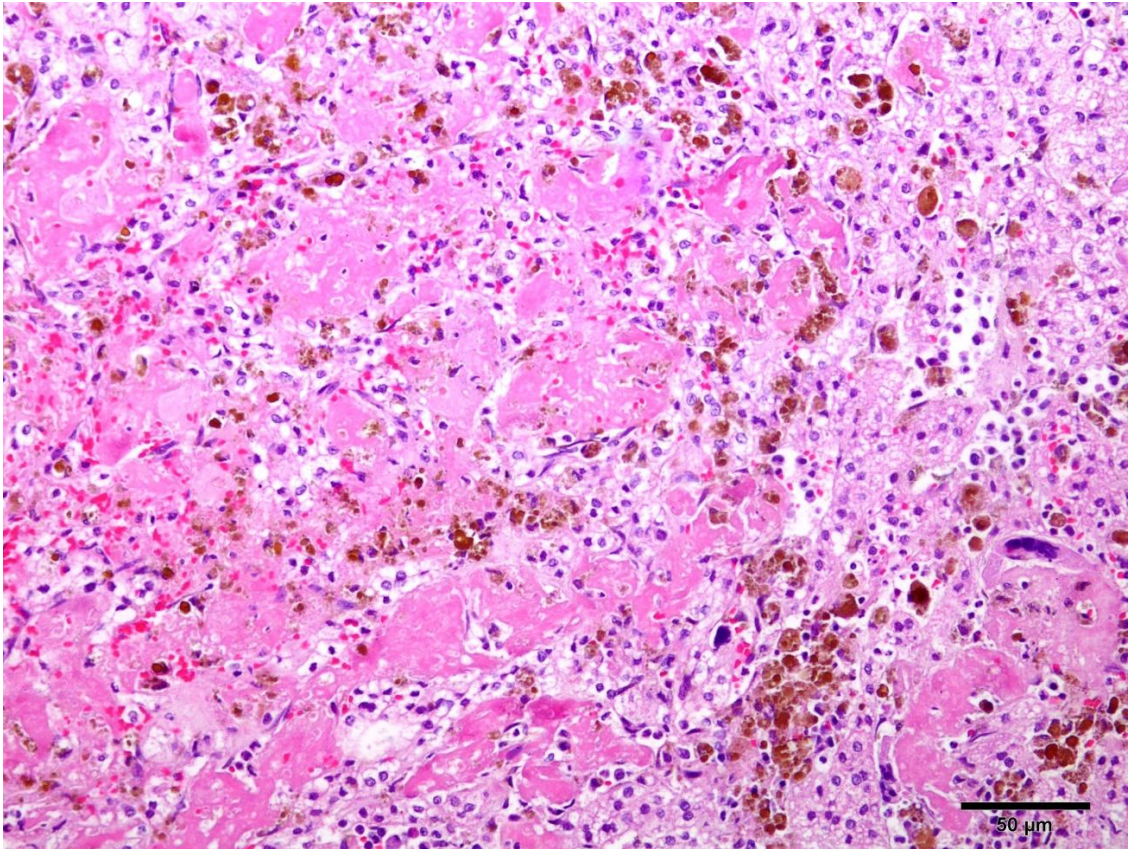


Figura 7

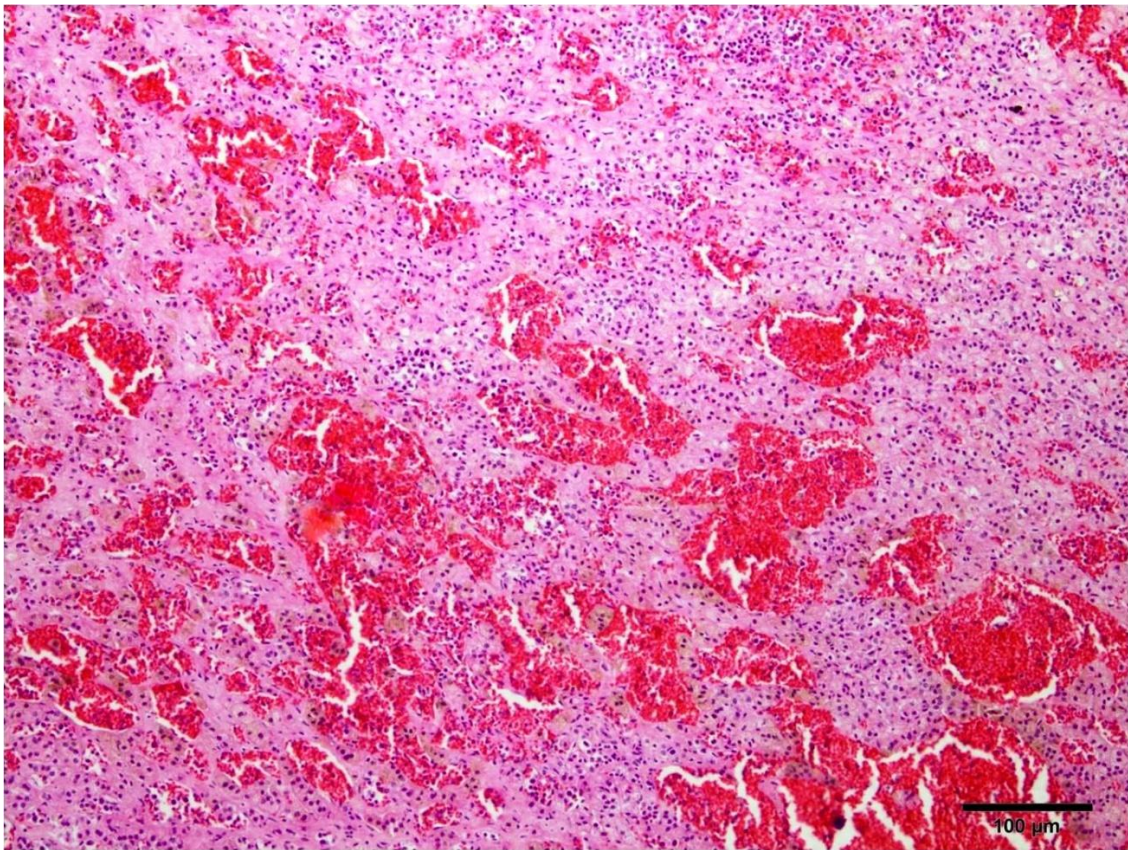


Figura 8



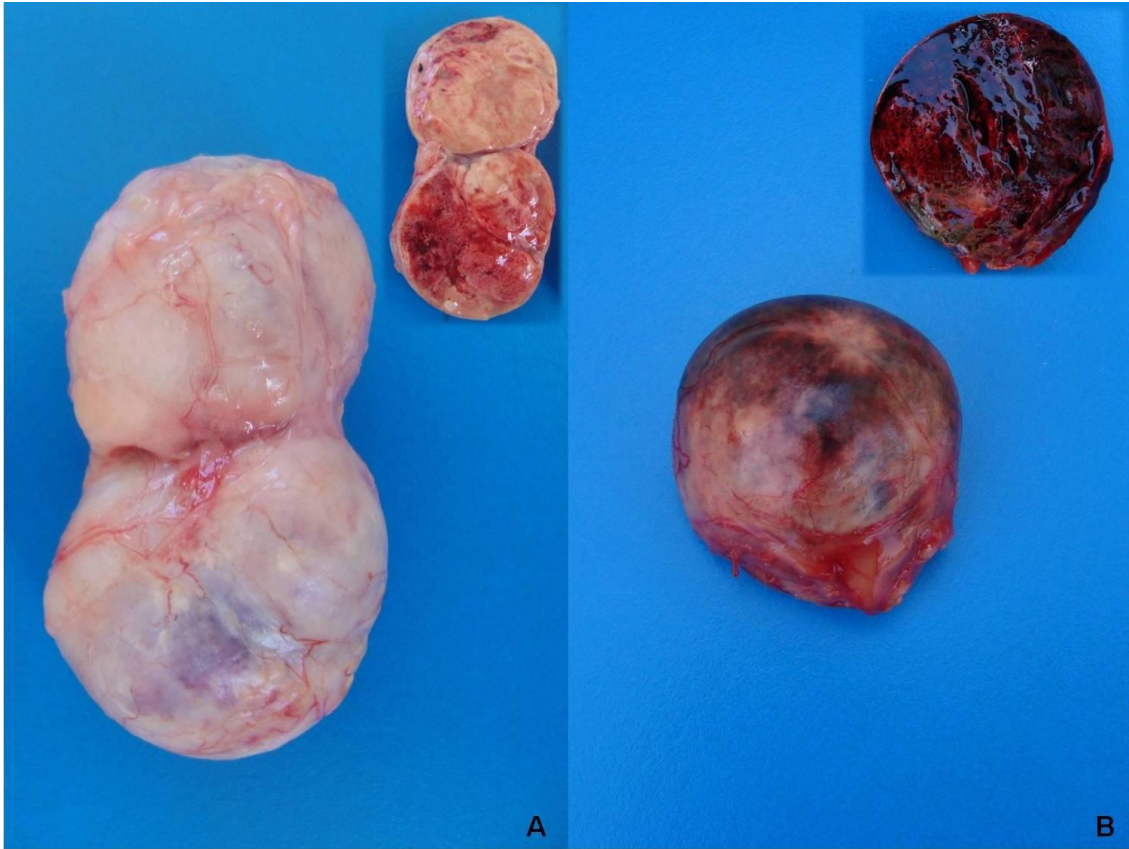


Figura 9

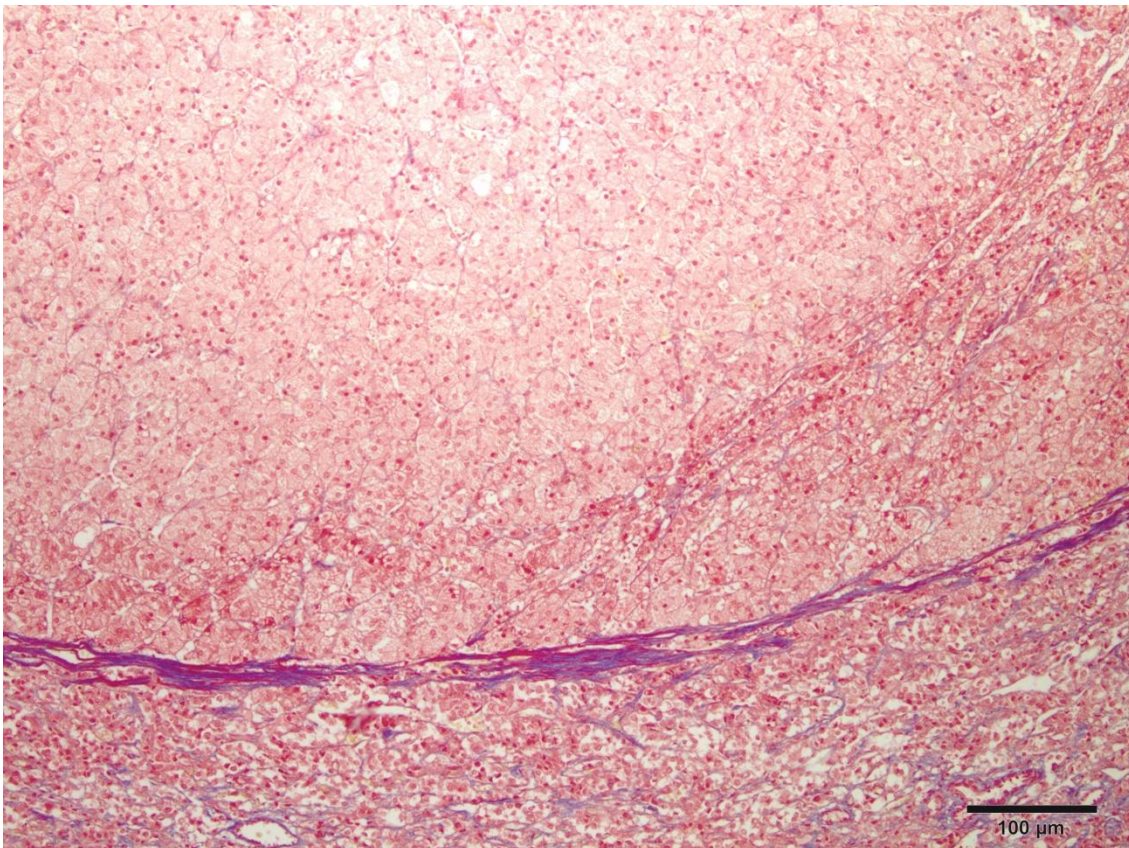


Figura 10





Figura 11



Figura 12



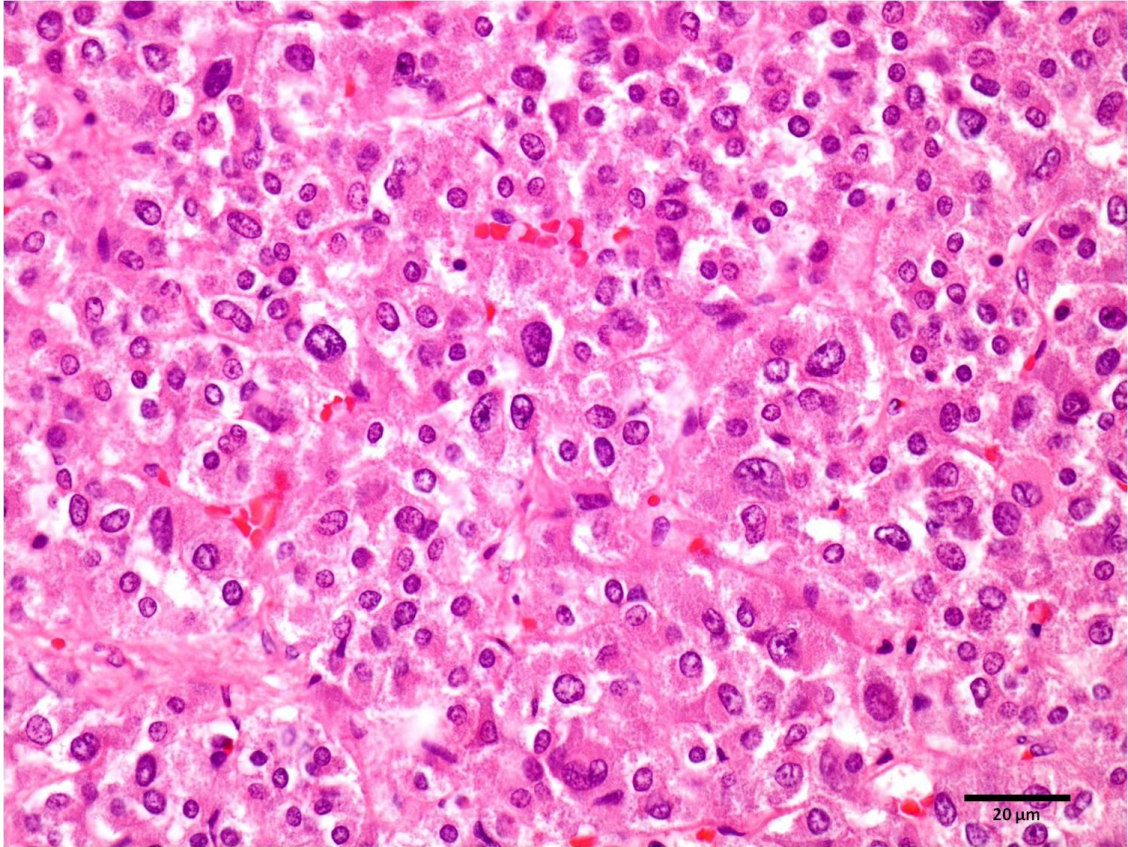


Figura 13



Figura 14



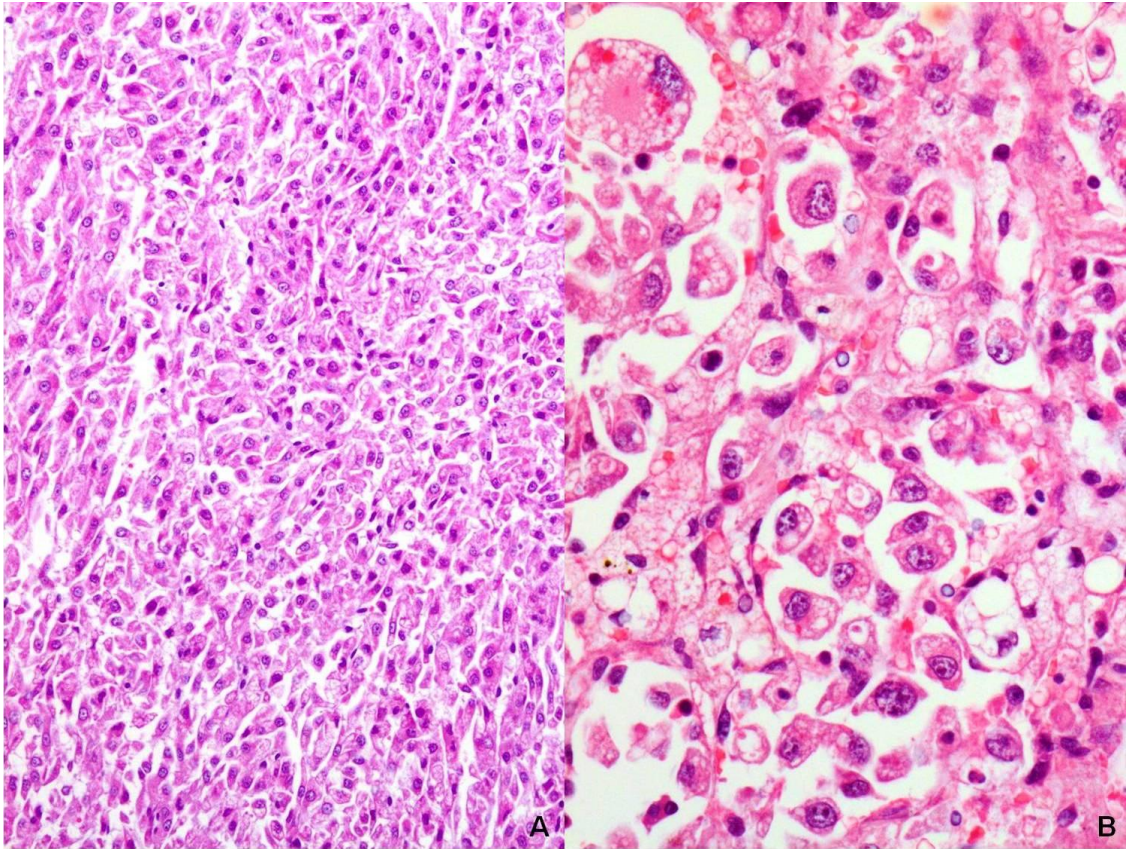


Figura 15

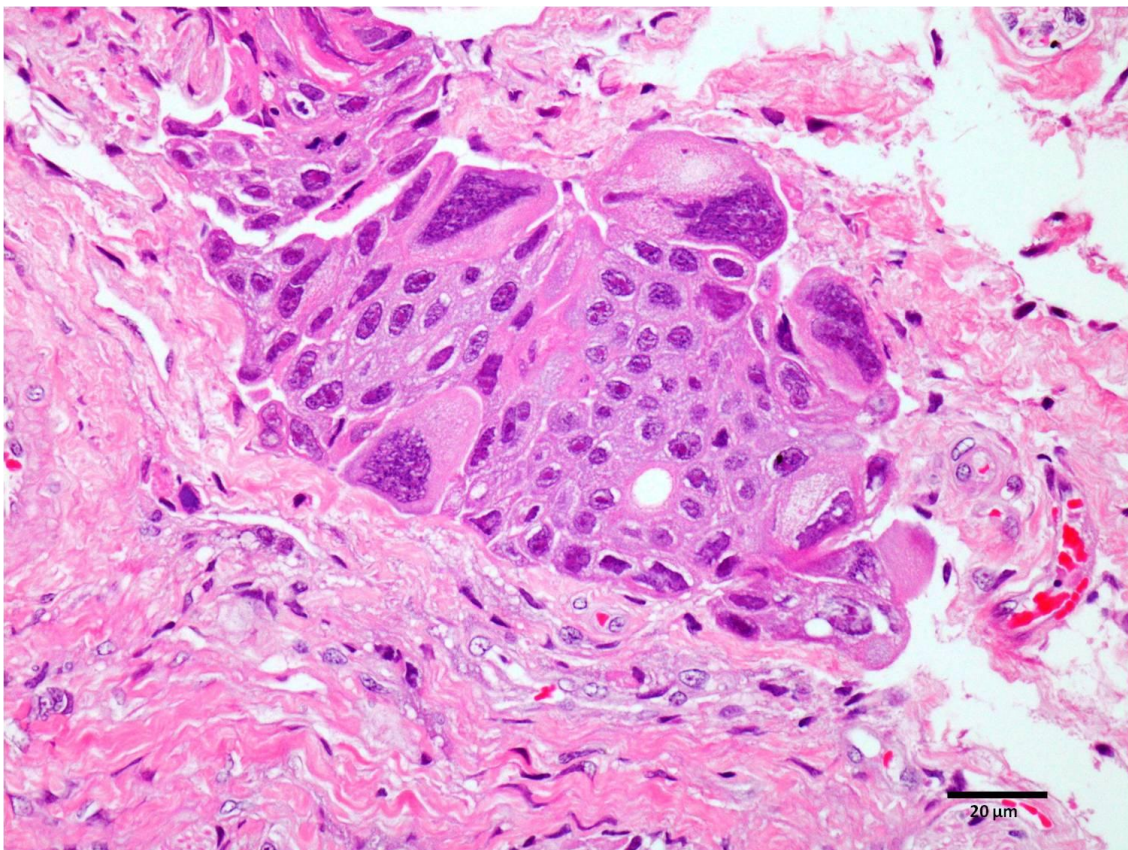


Figura 16





Figura 17

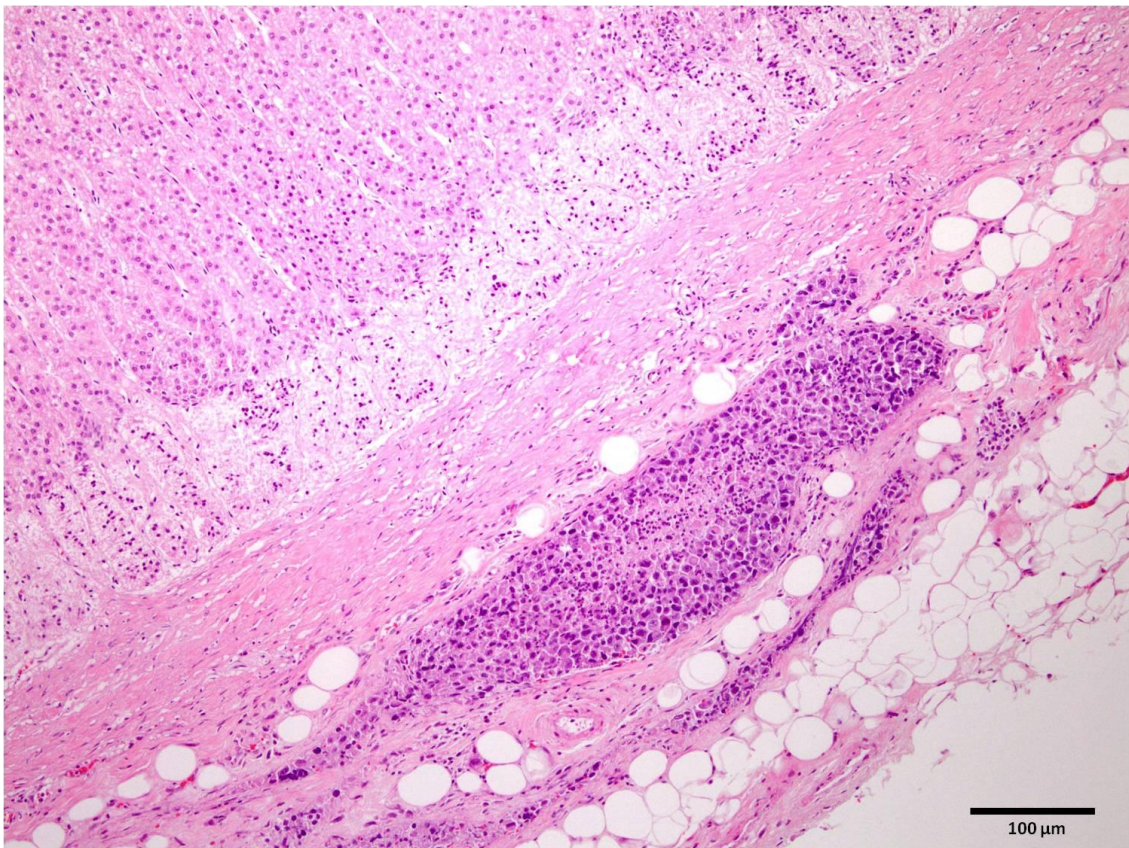


Figura 18





Figura 19

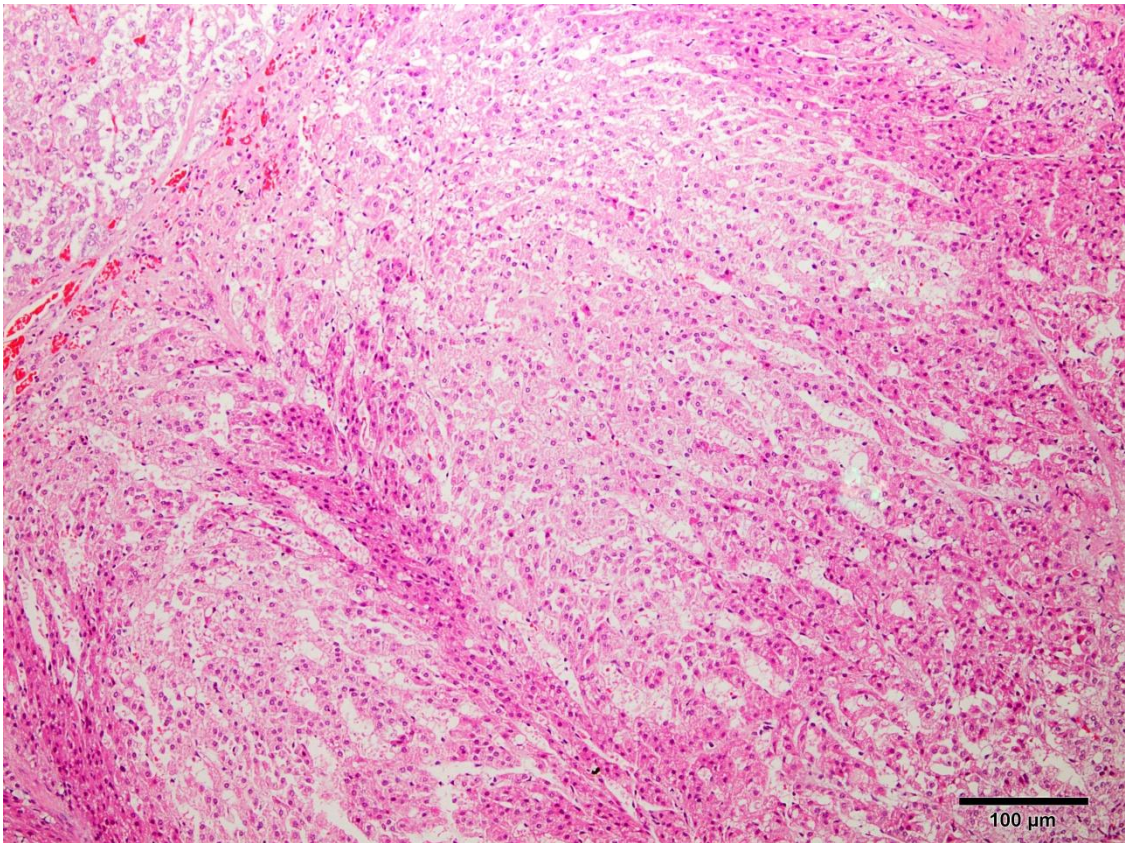


Figura 20



## **4 ARTIGO 2 - Neoplasmas da tireoide em cães: 26 casos**

Camila Tochetto, Isadora P. Silveira, Taiara M. da Silva, Rafael A. Figuera, Luiz Francisco  
Irigoyen, Glaucia D. Kommers

(Artigo a ser submetido à revista **Pesquisa Veterinária Brasileira**)

## Neoplasmas da tireoide em cães: 26 casos<sup>2</sup>

Camila Tochetto<sup>3</sup>, Isadora P. Silveira<sup>3</sup>, Taiara M. da Silva<sup>4</sup>, Rafael A. Fighera<sup>5</sup>, Luiz Francisco Irigoyen<sup>5</sup> e Glaucia D. Kommers<sup>5</sup>

**ABSTRACT.-** Tochetto C., Silveira I.P., Silva T.M., Fighera R.A., Irigoyen L.F & Kommers G.D. 2015. [Thyroid neoplasms in dogs: 26 cases]. Neoplasmas da tireoide em cães: 26 casos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM, Av. Roraima 1000, Santa Maria, RS 97105-900.

The biopsy and necropsy reports of the *Laboratório de Patologia Veterinária* at the *Universidade Federal de Santa Maria* (LPV/UFSM), were reviewed, including data from 2004 to 2014; all the cases of the thyroid tumors were selected. From this point on, it was recorded the gender, age and breed of affected dogs. Additionally, it was evaluated the clinical significance of these tumors, presence of cervical swelling, affected lobes, tumors size, presence and location of metastasis and histological pattern of neoplasms. Twenty six thyroid tumors were diagnosed in the study period (four came from biopsies while the other 22 were from necropsies). Of the affected dogs, 53.8% were females and 46.2% were males; most of the animals (65.4%) were purebred. Of these, Boxers were the most affected (15.4%). In 23 protocols the age was informed; 60.9% of the dogs were elderly and 39.1% were adults. The protocols evaluation allowed establishing that 38.5% of the animals had cervical swelling, at the time of clinical examination. Out of the dogs necropsied, only 13.6% died or were euthanized due to complications caused by metastases of thyroid tumors. Thus, in 86.4% of the dogs, the neoplasms were considered as incidental necropsy findings. In the four cases from biopsy samples, the outcomes were not known. There were no tumors causing clinical syndrome in these dogs, due to thyroid hypo- or hyperfunction. In 24 protocols it was found information about the affected lobes, indicating that 75% of the dogs had unilateral glandular involvement. The histological diagnosis showed that 16 (61.5%) neoplasms were follicular cell carcinomas (in these cases, the follicular-compact pattern was the most frequent [43.8%]); 6 (23.1%) were follicular cells adenoma; two (7.7%) were carcinosarcomas and two (7.7%) were C cells tumors (adenoma and carcinoma).

INDEX TERMS: dogs diseases, neoplastic diseases, endocrine diseases, thyroid tumors.

<sup>2</sup>Recebido em.....

Aceito para publicação em .....

Parte da Tese de Doutorado do primeiro autor.

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia Veterinária, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil.

<sup>4</sup> Curso de Medicina Veterinária, CCR-UFSM, Santa Maria, RS.

<sup>5</sup> Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM, Av. Roraima 1000, Santa Maria, RS 97105-900. \*Autor para correspondência: [glaukommers@yahoo.com](mailto:glaukommers@yahoo.com)

**RESUMO.-** Foram revisados os protocolos de biópsias e necropsias do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV/UFSM) entre 2004 e 2014, e todos os casos de tumores que acometeram a glândula tireoide foram selecionados. A partir disso, foram anotados sexo, idade e raça dos cães afetados. Também foi avaliado o significado clínico dos tumores, presença de aumento de volume cervical, lobos afetados, tamanho dos tumores, presença e localização de metástases e padrão histológico dos neoplasmas. Nos 11 anos que compreenderam este estudo, foram diagnosticados 26 tumores de glândula tireoide (quatro eram provenientes de exames de biópsias e 22 de necropsias), 53,9% dos cães eram fêmeas e 46,1% eram machos; 65,4% eram cães com raça definida. Desses, Boxers foram os mais afetados (15,4% dos casos). Dos 23 protocolos em que a idade foi informada, 60,9% dos cães eram idosos e 39,1% eram adultos. A avaliação dos protocolos permitiu constatar que 38,5% dos animais haviam apresentado aumento de volume cervical no momento do exame clínico. Dos cães necropsiados 13,6% morreram ou foram submetidos à eutanásia em decorrência de complicações causadas por metástases dos tumores de tireoide. Dessa forma, em 86,4% dos cães, os neoplasmas foram considerados achados incidentais de necropsia. Nos quatro casos provenientes de material de biópsia, o desfecho não foi conhecido. Em nenhum cão os tumores causaram síndrome clínica devido à hipo ou hiperfunção da tireoide. Em 24 protocolos havia informação sobre os lobos afetados e 75% dos cães tiveram acometimento unilateral da glândula. Os diagnósticos histológicos dos tumores permitiram constatar que 16 (61,5%) neoplasmas eram carcinomas de células foliculares (nesses casos, o padrão folicular-compacto foi o mais frequente [43,75%]), seis (23,1%) eram adenomas de células foliculares, dois (7,7%) eram carcinossarcomas e dois (7,7%) eram tumores de células C (adenoma e carcinoma).

**TERMOS DE INDEXAÇÃO:** doenças de cães, doenças neoplásicas, doenças do sistema endócrino, tumores de tireoide.

## INTRODUÇÃO

Tumores de tireoide são apontados como os neoplasmas endócrinos mais frequentemente descritos em cães (Barber 2007). Carcinomas são mais comuns que adenomas e representam 60-90% dos tumores de tireoide (Brodey & Kelly 1968, Hayes & Fraumeni 1975, Birchard & Roesel 1981, Barber 2007). Neoplasmas de tireoide podem ser derivados de células foliculares, parafoliculares (células C) e de remanescentes do ducto tireoglossos (Capen 2002). Ao contrário do que se observa em humanos, em que o sexo feminino é mais afetado (Pittella et al. 2012), em animais não é descrita predisposição sexual (Capen 2002).

Tumores de tireoide podem ser divididos de acordo com suas características histológicas em: adenomas (micro e macrofolicular, cistadenoma, papilar e oxifílico), carcinomas bem diferenciados (folicular, compacto, folicular-compacto e papilar), carcinomas pouco diferenciados (de células pequenas ou de células gigantes), carcinossarcomas (tumores mistos malignos) e neoplasmas de células C (adenoma e carcinoma) (Capen 2002). Carcinomas de tireoide são considerados altamente malignos. A incidência de metástase na necropsia é alta (Leav et al. 1976, Barber 2007). Os principais objetivos deste estudo foram determinar a prevalência e a epidemiologia dos tumores da glândula tireoide diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV/UFSM) no período de 11 anos (2004-2014), além de estudar os aspectos macro e microscópicos desses neoplasmas.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os protocolos de biópsias e necropsias do LPV/UFSM no período de 11 anos (2004-2014), e todos os casos de tumores primários que acometeram a glândula tireoide foram selecionados. A partir disso, foram anotados sexo, idade e raça dos cães afetados. Adicionalmente, também foi avaliado o significado clínico dos tumores em cada caso, presença de aumento de volume cervical (verificado em exame clínico), lobos afetados (direito, esquerdo ou ambos), tamanho dos tumores, presença e localização de metástases e padrão histológico dos neoplasmas.

## RESULTADOS

Em 11 anos foram diagnosticados no LPV/UFSM 26 casos de neoplasmas tireoidianos, sendo quatro cães provenientes de exames de biópsias e 22 de necropsias. A prevalência dos tipos histológicos dos tumores primários de tireoide está apresentada no Quadro 1. Os dados epidemiológicos e referentes à macroscopia estão listados no Quadro 2.

Dos cães acometidos, 14 (53,9%) eram fêmeas e 12 (46,1%) eram machos; 17 (65,4%) tinham raça definida e nove (34,6%) eram sem raça definida (SRD). Dos cães com raça definida, os mais acometidos foram: Boxer (4;15,4%), Rottweiler (2;7,7%) e Fila Brasileiro (2;7,7%). Dos 23 protocolos em que a idade foi informada, nove cães (39,1%) eram adultos e 14 (60,9%) eram idosos, sendo que a idade variou entre dois e 18 anos.

A avaliação dos protocolos permitiu constatar que 10 cães (38,5%) haviam apresentado aumento de volume cervical no momento do exame clínico. Esse sinal clínico foi verificado em todos os quatro casos que foram remetidos como material de biópsia. Dos cães necropsiados (22), três (13,6%) morreram ou foram submetidos à eutanásia em decorrência de complicações causadas por metástases dos tumores de tireoide. Nos 19 casos restantes (86,4%), os neoplasmas foram considerados achados incidentais de necropsia. Nos quatro casos provenientes de material de biópsia, o desfecho não foi conhecido. Em nenhum cão os tumores causaram síndrome clínica devido à hipo ou hiperfunção da tireoide.

Em 24 protocolos havia informação sobre os lobos afetados. Seis cães (25%) tiveram acometimento bilateral da glândula (Figura 1). Em 18 casos (75%) um lobo foi afetado, sendo o lobo direito acometido em 10 cães (55,6%) e o esquerdo em oito (44,4%). Dos cães com carcinoma de células foliculares (16; 61,5%), 80% tiveram envolvimento unilateral da glândula (40% lobo direito e 40% lobo esquerdo afetados), o acometimento bilateral ocorreu em 20% dos cães. Nos dois casos de carcinossarcoma, ambos os lobos foram afetados bilateralmente.

De forma geral, os carcinomas de células foliculares caracterizaram-se macroscopicamente por massas irregulares de tamanhos variados. Ao corte eram moderadamente firmes. A superfície de corte era branco-amarelada ou branca (Figura 2). Alguns tumores tinham áreas de hemorragia (Figura 3). Presença de trombos tumorais nos ramos das veias tireoidianas foi um achado comum (Figura 4). Os adenomas foliculares formavam nódulos bem delimitados, macios, brancos ou vermelho-claros (Figura 5). No cistadenoma foi observado um cisto de parede fina com 1cm de diâmetro, preenchido por material friável marrom-claro.

Adenomas macrofoliculares eram circundados por uma fina cápsula de tecido conjuntivo. O parênquima adjacente frequentemente estava comprimido. Os folículos eram compostos por células cuboidais a colunares bem diferenciadas. A maioria dos folículos estava preenchida por quantidade variável de coloide (Figura 6). Por vezes, alguns folículos estavam parcialmente colapsados e a presença de coloide era mínima ou ausente. No caso diagnosticado como cistadenoma observava-se uma grande cavidade cística preenchida por material eosinofílico homogêneo (fluido proteináceo), detritos celulares e eritrócitos. O cisto era revestido por uma camada de células cuboidais. Acúmulos focais de células epiteliais bem diferenciadas formando folículos ou ninhos sólidos em meio a abundante tecido conjuntivo fibroso eram observados no parênquima adjacente ao cisto.

Os carcinomas do subtipo folicular-compacto tinham, aproximadamente, igual quantidade de padrão folicular e sólido (compacto) (Figura 7). Nas áreas onde predominava o padrão folicular as células se arranjavam formando folículos de diferentes tamanhos, revestidos por 1-2 camadas celulares e, ocasionalmente, preenchidos por coloide. Nas áreas onde predominava padrão compacto, havia agregados de folhetos sólidos constituídos de células poliédricas, frequentemente separados por quantidade variável de estroma fibroso. O pleomorfismo celular era moderado (ou acentuado em alguns casos). Invasão de vasos sanguíneos e linfáticos, além de áreas de necrose e hemorragia foram achados comuns na maioria dos tumores. Os carcinomas compactos apresentavam, predominantemente, padrão celular sólido (Figura 8), a formação de folículos bem definidos era mínima ou ausente. Em contrapartida, nos carcinomas foliculares predominava a formação de folículos de tamanhos variados, geralmente preenchidos por coloide. No caso diagnosticado como carcinoma papilífero, o neoplasma era composto por células cuboidais dispostas em longas papilas. As células eram volumosas e pouco coesas. O citoplasma era abundante, eosinofílico e finamente granular; o núcleo era redondo e densamente basofílico, com cromatina grosseiramente arranjada e um ou dois nucléolos aparentes.

Os casos diagnosticados como carcinossarcoma foram caracterizados histologicamente pela formação de folículos contendo pouca quantidade de coloide em seu interior. As células neoplásicas eram cuboides e estavam arranjadas em uma camada simples. Havia áreas sólidas formadas por mantos de células epiteliais foliculares altamente pleomórficas. Adicionalmente, observava-se proliferação de células mesenquimais, formando matriz cartilaginosa e matriz osteoide fracamente mineralizada (Figura 9). Áreas multifocais de necrose e hemorragia também foram observadas em ambos os casos.

No adenoma de células C, as células parafoliculares proliferadas eram circundadas por cápsula de tecido conjuntivo fibroso, eram bem diferenciadas e formavam grupos intercalados por folículos ocasionais preenchidos por coloide. Histologicamente, o carcinoma de células C caracterizava-se por um manto sólido de células poliédricas ou redondas com núcleo oval. A cromatina era frouxamente arranjada

e o nucléolo era conspícuo. O citoplasma dessas células era fracamente eosinofílico e finamente granular. Em algumas áreas havia finos septos de tecido fibrovascular separando pequenos grupos de células.

Em três cães (18,75%) com carcinoma de células foliculares havia invasão da musculatura cervical e de estruturas adjacentes. Em um desses casos havia invasão da veia cava (na altura do mediastino). Três cães (18,75%) que tinham diagnóstico de carcinoma de células foliculares apresentaram metástase no momento da necropsia. Dois cães desenvolveram mielopatia devido à metástase epidural cervical espinhal (altura de C1-C3). Adicionalmente, um dos cães com metástase epidural também teve metástase pulmonar (Figura 10). Linfonodo cervical profundo foi sítio de metástase apenas em um cão.

Um dos cães que apresentou carcinossarcoma foi submetido à eutanásia em decorrência de peritonite causada por ruptura intestinal na região do ceco, devido à metástase do tumor de tireoide. Além do intestino, outros sítios de metástase nesse caso foram os rins e as adrenais.

## DISCUSSÃO

Em humanos, nódulos na tireoide são quatro vezes mais frequentes em mulheres do que em homens. Em cães, nenhuma predisposição por sexo tem sido observada (Brodey & Kelly 1968). Semelhante ao que é descrito por diversos autores (Leav et al. 1976, Carver et al. 1995, Worth et al. 2005) neste estudo também não houve predisposição sexual. Nos dois casos de carcinossarcoma os cães eram fêmeas. Carcinossarcomas são raros em humanos e animais (Capen 2002), dos seis relatos encontrados, a relação fêmea:macho foi de 2:1 (Wells 1901, Mason & Wells 1929, Buergelt 1968, Johnson & Patterson 1981, Grubor & Haynes 2005, Rodrigues et al. 2007).

A maior parte dos cães deste estudo tinha raça definida (65,4%). Desses, 15,4% eram Boxers, outras raças que tiveram maior ocorrência foram Rottweiler e Fila Brasileiro. Cães SRD perfizeram 34,6% das ocorrências. É descrito que cães Boxer desenvolvem carcinoma de tireoide com maior frequência. Outras raças que parecem ter alto risco de desenvolver esse tipo de tumor são Beagle e Golden Retriever (Capen 2002). Rottweiler e Fila Brasileiro não figuram entre as raças comumente afetadas por neoplasias de tireoide. O risco aumentado para cães da raça Boxer deve-se, parcialmente, a um padrão de anomalia folicular comumente visto na glândula tireoide desses cães (Beierwaltes & Nishiyama 1968). Alguns autores afirmam que Boxers tem predisposição por desenvolver tumores benignos, enquanto Golden Retrievers e Beagles têm risco maior de desenvolver tumores malignos (Liptak 2007). Outros estudos demonstraram maior prevalência em cães SRD (Klein et al. 1995). Trabalhos onde não houve predisposição racial também já foram reportados (Carver et al. 1995).

Em cães, carcinomas são mais comuns que adenomas e, segundo alguns autores, representam 60-90% dos tumores de tireoide (Brodey & Kelly 1968, Hayes & Fraumeni 1975, Birchard & Roesel 1981, Barber 2007). Neste estudo, os adenomas corresponderam a 23,1% dos casos e os carcinomas perfizeram 69,2% dos diagnósticos, corroborando com os dados da literatura. A média de idade de cães com adenoma e carcinoma de tireoide é 10,7 e nove anos, respectivamente. A ocorrência desses tumores em cães jovens é rara (Capen 2002). Os cães deste estudo tiveram média de idade semelhante ao que foi descrito por Capen (2002).

O envolvimento unilateral da glândula em casos de carcinoma de tireoide é aproximadamente duas vezes mais frequente que o acometimento bilateral (Capen 2002). Neste estudo o envolvimento unilateral foi quatro vezes mais frequente que o envolvimento bilateral. Os lobos direito e esquerdo foram afetados em igual número de vezes.

Tem sido sugerido que em cães o padrão folicular de carcinomas de células foliculares da tireoide está associado com rápida progressão tumoral e curso menos favorável quando comparado a tumores de padrão compacto (Leav et al. 1976). Alguns autores reforçam a premissa de que carcinomas do subtipo folicular têm comportamento mais agressivo, mas não necessariamente associado com ocorrência de metástase (Haley et al. 1989). Neste estudo, apesar de não conhecer o curso clínico dos casos, na maior parte dos cães que tinham tumores localmente agressivos e que desenvolveram metástases, o subtipo histológico mais frequente foi o carcinoma folicular-compacto. Porém, concordando com Birchard & Roesel (1981), os autores deste estudo acreditam que não há valor prognóstico significativo relacionado ao subtipo histológico de carcinomas bem diferenciados. Neste estudo, a maior ocorrência de metástase nos cães com subtipo folicular-compacto pode estar relacionada ao fato de esse ser o padrão histológico mais prevalente em cães (Capen 2002).

Em cães com carcinomas de tireoide, a incidência de metástase na necropsia é de 60-80% (Barber 2007, Leav et al. 1976, Mazzafferri 1993, Carver et al. 1995). Porém, neste estudo, a ocorrência de metástases foi relativamente baixa. Em dois casos foram observadas metástases epidurais cervicais espinhais. Esses casos foram relatados detalhadamente em outra publicação (Tochetto et al. 2015). Metástase pulmonar ocorreu em um caso, assim como metástase em linfonodo cervical. Os pulmões e os

linfonodos regionais são os sítios mais comuns de metástases de carcinomas de células foliculares. Invasão dos ramos cranial e caudal das veias tireoidianas com a formação de trombos tumorais é a causa de múltiplas metástases pulmonares, frequentemente antes do envolvimento de linfonodos retrofaríngeos e cervicais (Capen 2007). Metástase cervical espinhal, apesar de incomum (Capen 2002), foi o sítio mais frequente de metástase nos cães deste estudo. Para tumores de tireoide, a rota de disseminação para a coluna vertebral é através de vasos sanguíneos, com disseminação venosa ou embolização arterial de células tumorais (Ramadan et al. 2012). Alguns autores reportam que, em animais, a embolização arterial é a mais comum e importante rota de metástase vertebral (Arguello et al. 1990). Em raras ocasiões, metástases invadem o canal vertebral sem causar dano ao corpo da vértebra (Ramadan et al. 2012), como foi observado nos dois casos deste estudo. Outros sítios de metástase de carcinomas de tireoide em animais incluem as glândulas adrenais, encéfalo, rins, coração e fígado (Mooney 2005).

Carcinossarcomas de tireoide são raramente descritos em humanos (Donell et al. 1987, Cooper & Barker 1989, Al-sobhi et al. 1997) e em cães (Johnson & Paterson 1981, Grubor & Haynes 2005, Rodrigues et al. 2007). Histologicamente, constituem-se de células epiteliais foliculares malignas e células malignas de origem mesenquimal com diferenciações cartilaginosa e/ou óssea (Capen 2002). Assim como em humanos, em cães esses tumores são agressivos, localmente invasivos e metastatizam rapidamente para o pulmão (Johnson & Paterson 1981, Grubor & Haynes 2005). Neste trabalho foram descritos dois casos de carcinossarcoma. Um dos casos incluídos neste estudo foi previamente reportado por Rodrigues et al. (2007). O exame radiográfico do cão desse relato demonstrava massas radiopacas no pulmão; porém, como a necropsia não foi realizada, não foi possível determinar se as áreas radiopacas observadas nos pulmões eram metástases do neoplasma tireoidiano ou se eram metástases de um neoplasma mamário previamente removido. No segundo caso de carcinossarcoma contabilizado neste estudo, o cão desenvolveu metástases em ceco, rins e glândulas adrenais. Já foram reportadas metástases de carcinossarcoma tireoidiano em rins, coração, intestino, linfonodos cervicais (Wells 1901) e pulmão (Wells 1901, Mason & Wells 1929, Buergelt 1968, Johnson & Patterson 1981, Grubor & Haynes 2005). Não foram encontrados relatos de metástase de carcinossarcoma tireoidiano em adrenais.

Tumores derivados das células C da tireoide são comumente descritos em touros adultos (Krook et al. 1969, Seimiya et al. 2009), certas cepas de ratos de laboratório (Lindsay et al. 1968, Martín-Lacave et al. 1999) e cavalos adultos ou idosos (Turk et al. 1983, Elce et al. 2003). Carcinomas de células C correspondem a apenas 6-10% de todos os tumores de tireoide em humanos. Além disso, são o único tipo de tumor de tireoide com base genética conhecida e frequentemente se desenvolvem em pacientes com neoplasmas endócrinos múltiplos. Em cães, tumores derivados de células C também são raros, e perfazem menos de 5% dos neoplasmas de tireoide (Leav et al. 1976). Porém, neste estudo, esses tumores tiveram prevalência de 7,7% e nenhum caso estava associado com neoplasmas endócrinos múltiplos.

## CONCLUSÕES

Este estudo permitiu as seguintes conclusões:

- Não há predisposição sexual em cães com adenoma e carcinoma de tireoide.
- Entre os cães com raça definida, Boxers foram os mais afetados por neoplasmas de tireoide.
- Na maioria dos casos, os neoplasmas de tireoide foram considerados achados incidentais de necropsia.
- O acometimento unilateral da glândula foi predominante.
- O subtipo histológico mais prevalente entre os carcinomas de células foliculares foi o padrão folicular-compacto.
- O subtipo histológico de carcinomas bem diferenciados parece não ter relação com o potencial metastático.
- A prevalência dos tumores de células C foi pouco mais alta que a prevalência descrita na literatura e nenhum caso estava associado com neoplasia endócrina múltipla.

**Agradecimentos.**- C. Tochetto (doutorado), I.P. Silveira (mestrado), T.M. da Silva (iniciação científica - PIBIC) são bolsistas do CNPq. G.D. Kommers é bolsista de Produtividade do CNPq (PQ-2).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Sobhi S.S., Novosolov F., Sabançi U., Epstein H.D., Greenspan F.S. & Clark O.H. 1997. Management of thyroid carcinosarcoma. *Surgery*. 122:548-542.
- Arguello F., Baggs R.B., Duerst R.E., Johnstone L., McQueen K. & Frantz C.N. 1990. Pathogenesis of vertebral metastases and epidural spinal cord compression. *Cancer*. 65:98-106.
- Barber L.G. 2007. Thyroid tumors in dogs and cats. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 37:756-773.
- Beierwaltes W.H. & Nishiyama R.H. 1968. Dog thyroiditis: occurrence and similarity to Hashimoto's struma. *Endocrinology*. 83:501-508.
- Birchard S.J. & Roesel O.F. 1981. Neoplasia of the thyroid gland in the dog: a retrospective study of 16 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 17:369-372.
- Brodey R.S. & Kelly D.F. 1968. Thyroid neoplasms in the dog. A clinicopathologic study of fifty seven cases. *Cancer*. 22:406-416.
- Buergelt C-D. 1968. Mixed thyroid tumors in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 152:1658-1663.
- Capen C.C. 2002. Tumors of the endocrine glands, p. 607-696. In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Press, Ames.
- Capen C.C. 2007. Endocrine glands, p. 325-428. In: Maxie G.M. (Ed.), *Kennedy, and Palmer's, Pathology of Domestic Animals*. Vol. 3. 6th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Carver J.R., Kapatkin A. & Patnaik A.K. 1995. A comparison of medullary thyroid carcinoma and thyroid adenocarcinoma in dogs: a retrospective study of 38 cases. *Vet. Surg.* 24:315-319.
- Cooper K. & Barker E.M. Thyroid carcinosarcoma. 1989. *S. Afr. J. Surg.* 27:192-193.
- Donnell C.A., Pollock W.J. & Sybers W.A. 1987. Thyroid carcinosarcoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 111:1169-1172.
- Elce Y.A., Ross M.W, Davidson E.J & Tulleners E.P. 2003. Unilateral thyroidectomy in 6 horses. *Vet. Surg.* 32:187-90.
- Grubor B. & Haynes J.S. 2005. Thyroid carcinosarcoma in a dog. *Veterinary Pathology*. 42:84-87.
- Haley P.J., Hahn F.F., Muggenburg B.A. & Griffith W.C. 1989. Thyroid Neoplasms in a Colony of Beagle Dogs. *Vet. Pathol.* 26:438-441.
- Hayes H.M. & Fraumeni J.F. 1975. Canine thyroid neoplasms: epidemiologic features. *J. Natl. Cancer. Inst.* 55:931-934.
- Johnson J.A. & Patterson A.M. 1981. Multifocal myxedema and mixed thyroid neoplasm in a dog. *Vet. Pathol.* 18:13-20.
- Klein M.K., Powers B.E., Withrow S.J., Curtis C.R., Straw R.C., Ogilvie G.K., Dickinson K.L., Cooper M.F. & Baier M. 1995. Treatment of thyroid carcinoma in dogs by surgical resection alone: 20 cases (1981-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206:1007-1009.
- Krook L., Lutwak L. & McEntee K. 1969. Dietary calcium, ultimobranchial tumors and osteopetrosis in the bull: Syndrome of calcitonin excess? *Am. J. Clin. Nutr.* 22:115-118.
- Leav I., Schiller A.L., Rijnberk A., Legg M.A. & Kinderen P.J. 1976. Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. *Am. J. Pathol.* 83:61-122.
- Lindsay S., Nichols C.W., Jr. & Chaikoff I.L. 1968. Naturally occurring thyroid carcinoma in the rat. *Arch. Pathol.* 86:353-364.
- Liptak J.M. 2007. Canine thyroid carcinoma. *Clin. Tech. Small. Anim. Pract.* 22:75-81.
- Martín-Lacave I., Bernab R., Sampedro C., Conde E., Fernández-Santos J.M., San Martín M.V., Beato A. & Galera-Davidson H. 1999. Correlation between gender and spontaneous C-cell tumors in the thyroid gland of the Wistar rat. *Cell. Tissue. Res.* 297:451-457.
- Mason R. & Wells H.G. 1929. On the occurrence of true mixed carcinomatous and sarcomatous tumors (sarcomatous) with report of mixed carcinoma-chondrosarcoma of the thyroid of a dog. *Am. J. Cancer.* 13:207-210.
- Mazzaferri E.L. 1993. Management of a solitary thyroid nodule. *N. Eng. J. Med.* 328:553-559.
- Mooney C.T. 2005. Hyperthyroidism, p.1544-1560. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds), *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*, 6th ed. Elsevier Saunders, Saint Louis.
- Pittella J.E.H., Coutinho L.M.B., Hilbirg A., Basilio-De-Oliveira C.A., Basilio-De-Oliveira R.P., Bisi H., Zerbini MCN., Godoy P., Rocha LOS. & Barbosa A.J.A. 2012. Sistema Endócrino, p.1103-1178. In: Filho G.B. (Ed.), *Bogliolo Patologia*. 8º ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Ramadan S., Ugas M.A., Berwick R.J., Notay M., Cho H., Jerjes W. & Giannoudis P.V. 2012. Spinal metastasis in thyroid cancer. *Head. Neck. Oncol.* 4:1-19.
- Rodrigues A., Masudal E.K., Inkelmann I.M.A., Ramos A.T., Marques B.M.F.P., Martins T.B. & Kommers G.D. 2007. Carcinossarcoma tireoidiano em um cão. *Ciência Rural*. 37:1188-1191.

- Seimiya Y.M., Takahashi M., Furukawa T., Mizutani K., Kimura K. & Haritani M. 2009. An aged bull with concurrent thyroid C cell carcinoma, adrenal pheochromocytoma and pituitary chromophobe adenoma. *J. Vet. Med. Sci.* 71:225-228.
- Tochetto C., Rosa F.B., Santos R.P., Mazzanti A., Figuera R.A. & Kommers G.D. 2015. Myelopathy associated with cervical epidural spinal metastasis of follicular-compact thyroid carcinoma in two dogs. *Ciência Rural*, Santa Maria (artigo aceito para publicação em dezembro de 2014).
- Turk J.R., Nakata Y.J., Leathers C.W. & Gallina A.M. 1983. Ultimobranchial adenoma of the thyroid gland in a horse. *Vet. Pathol.* 20:114-117.
- Wells H.G. 1901. Multiple primary malignant tumors: report of a primary sarco-carcinoma in the thyroid of a dog, with mixed sarcomatous and carcinomatous metastases. *J. Pathol. Bacteriol.* 7:357-367.
- Worth A.J., Zuber R.M. & Hocking M. 2005. Radioiodide (I131) therapy for the treatment of canine thyroid carcinoma. *Aust. Vet. J.* 83:208-214.

### Legendas das Figuras

- Fig.1. Carcinoma de células foliculares. Aumento de volume bilateral da tireoide.
- Fig.2. Carcinoma de células foliculares. Superfície de corte de um dos lobos da tireoide onde se observa substituição do parênquima glandular por tecido neoplásico brancacento.
- Fig.3. Carcinoma de células foliculares. Superfície de corte de um dos lobos da tireoide onde se observa substituição do parênquima glandular por tecido neoplásico com áreas de hemorragia.
- Fig.4. Carcinoma de células foliculares. Ramos de veias tireoidianas obstruídas por trombos tumorais (A e B).
- Fig.5. Adenoma de células foliculares. Superfície de corte de um dos lobos da tireoide evidenciando um nódulo bem delimitado.
- Fig. 6. Adenoma macrofolicular. Múltiplos folículos preenchidos por variável quantidade de coloide. HE, obj.20x.
- Fig.7. Carcinoma subtipo folicular-compacto. Há aproximadamente igual quantidade de padrão folicular e compacto, separados por finos feixes de tecido conjuntivo. Alguns folículos estão preenchidos por coloide. HE, obj.20x.
- Fig.8. Carcinoma subtipo compacto. Células foliculares neoplásicas organizadas em manto. HE, obj.20x.
- Fig.9. Carcinossarcoma. Células foliculares formando folículos irregulares e pequenos preenchidos por coloide (cabeça de seta). Há também células neoplásicas mesenquimais em meio à matriz osteoide e trabéculas pouco mineralizadas (seta). HE, obj.20x.
- Fig.10. Metástase de carcinoma folicular-compacto. Múltiplos nódulos brancos sobre o parênquima pulmonar.



## Quadros

**Quadro 1. Diagnósticos histológicos e prevalência dos 26 neoplasmas de tireoide**

Diagnóstico histológico	Número	Prevalência
<b>Carcinoma de células foliculares</b>	<b>16</b>	<b>61,5%</b>
Subtipo folicular-compacto	7	43,8%
Subtipo compacto	5	31,2%
Subtipo folicular	2	12,5%
Subtipo papilar	2	12,5%
<b>Adenoma de células foliculares</b>	<b>6</b>	<b>23,1%</b>
Subtipo macrofolicular	5	83,3%
Subtipo cistadenoma	1	16,7%
<b>Carcinossarcomas</b>	<b>2</b>	<b>7,7%</b>
<b>Tumores de células C</b>	<b>2</b>	<b>7,7%</b>
Carcinoma	1	50%
Adenoma	1	50%

**Quadro 2. Dados epidemiológicos, padrão histológico e características macroscópicas (lobos afetados e tamanho dos tumores) dos 26 cães com neoplasmas de tireoide**

Caso	Sexo	Raça	Idade (anos)	Padrão histológico	Lobos afetados e tamanho (cm)
N <sup>a</sup> 1/2004	F <sup>b</sup>	Fila Brasileiro	7	Adenoma macrofolicular	D <sup>c</sup> : 3x2x2
N2/2004	F	Cocker	13	Carcinoma folicular	E <sup>d</sup> : 3x3x5
B <sup>e</sup> 1/2005	F	SRD <sup>f</sup>	2	Carcinossarcoma	D: 4x3x3,5/E: 6x3,5x2,5
N3/2007	F	Pastor Alemão	8	Carcinoma compacto	D:3,5x2
N4/2007	F	SRD	9	Carcinoma folicular	E: n.i. <sup>g</sup>
N5/2007	M <sup>h</sup>	Boxer	14	Adenoma de células C	D e E: 3x2x1,5
B2/2008	M	Pit Bull	6	Carcinoma compacto	D e E: fragmentos de 2 x1x1
N6/2008	F	Dachshund	12	Carcinoma folicular-compacto	E: 8x5x3,5
N7/2008	M	Rottweiler	9	Carcinoma de células C	D: 3,5x2x1,5
N8/2008	M	SRD	13	Carcinoma papilar	E: n.i
N9/2009	F	Rottweiler	9	Adenoma macrofolicular	n.i
N10/2011	F	SRD	n.i	Carcinossarcoma	De E (massa única): 8,5x7x4
N11/2011	M	Bulldog	10	Adenoma macrofolicular	D: 1,5 de diâmetro
B3/2012	F	Beagle	14	Carcinoma compacto	D: 3x2,5x1,5/E: 5x4x2
B4/2012	F	Boxer	n.i	Carcinoma compacto	D: 3x2,5
N12/2012	M	Boxer	11	Carcinoma folicular-compacto	D: 10x6x5
N13/2012	F	SRD	12	Adenoma macrofolicular	E: n.i
N14/2012	M	SRD	n.i	Carcinoma papilífero	E: n.i
N15/2012	M	Husky Siberiano	13	Cistadenoma	E: 1 de diâmetro
N16/2013	M	SRD	5	Carcinoma folicular-compacto	D: 5x3x2
N17/2013	M	Fox	18	Carcinoma folicular-compacto	E: 1,5x0,7x0,5
N18/2013	M	SRD	12	Carcinoma folicular-compacto	D: 1,5x3x2
N19/2013	F	Fila Brasileiro	13	Carcinoma compacto	n.i
N20/2013	M	SRD	13	Adenoma macrofolicular	D: 0,5 de diâmetro
N21/2013	F	Dogue Alemão	8	Carcinoma folicular-compacto	D: 3x2,5x0,7/E: 5x2x1,2
N22/2014	F	Boxer	12	Carcinoma folicular-compacto	D: 1,5x1x0,8

<sup>a</sup> N: material de necropsia, <sup>b</sup> F: fêmea, <sup>c</sup> D: direito, <sup>d</sup> E: esquerdo, <sup>e</sup> B: biópsia, <sup>f</sup> SRD: sem raça definida, <sup>g</sup> n.i: não informado no protocolo, <sup>h</sup> M: macho.



Figura 1

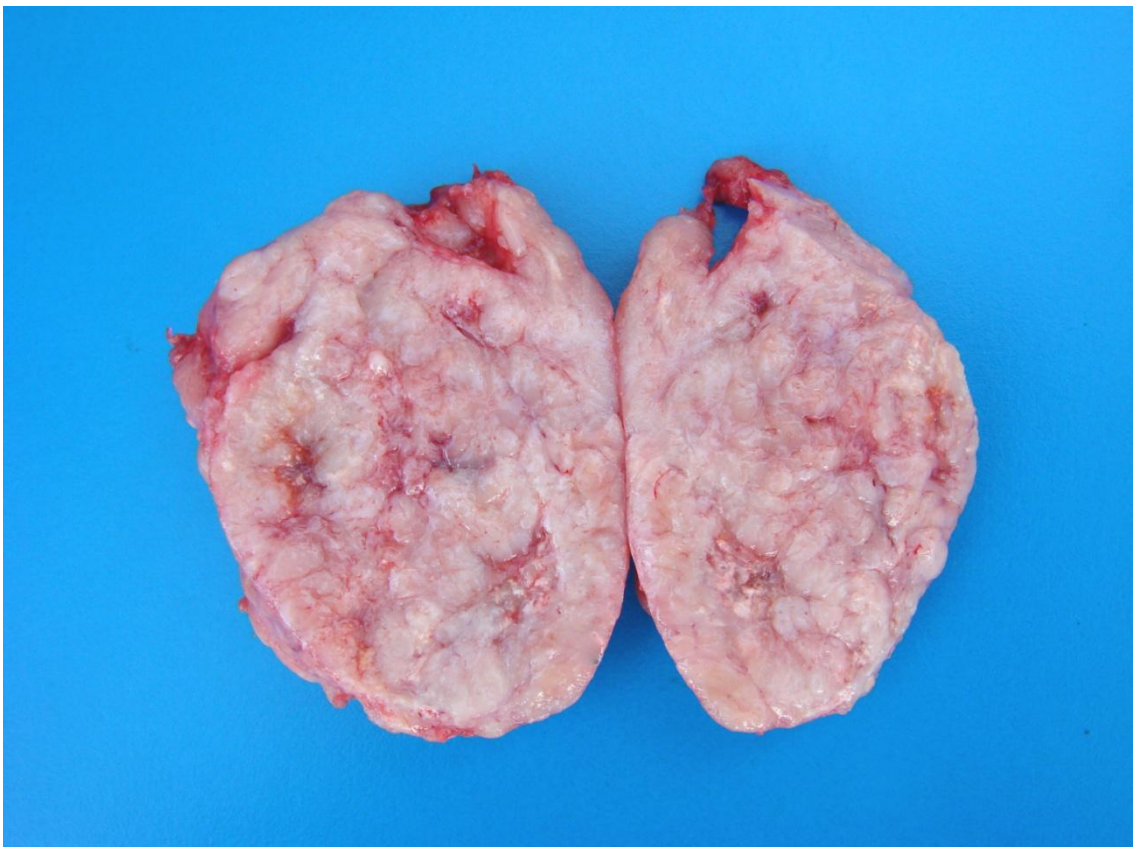


Figura 2



Figura 3



Figura 4





Figura 5

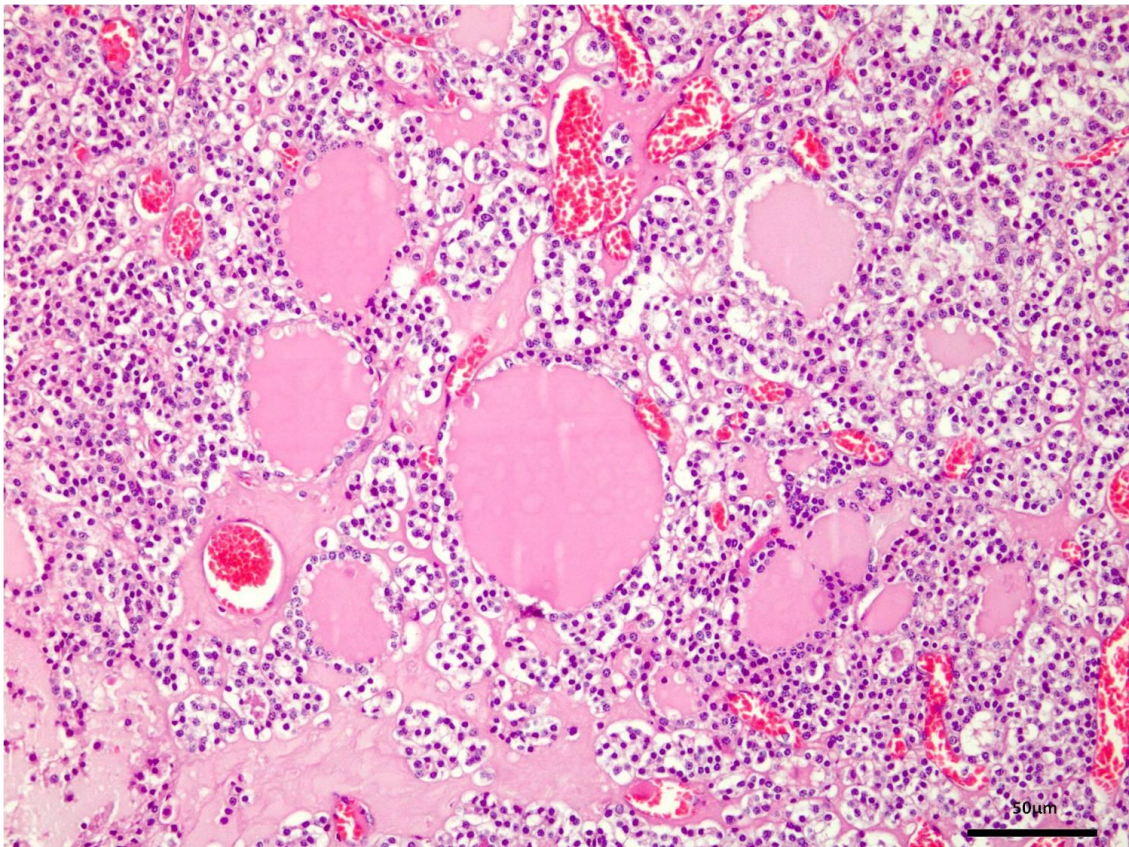


Figura 6



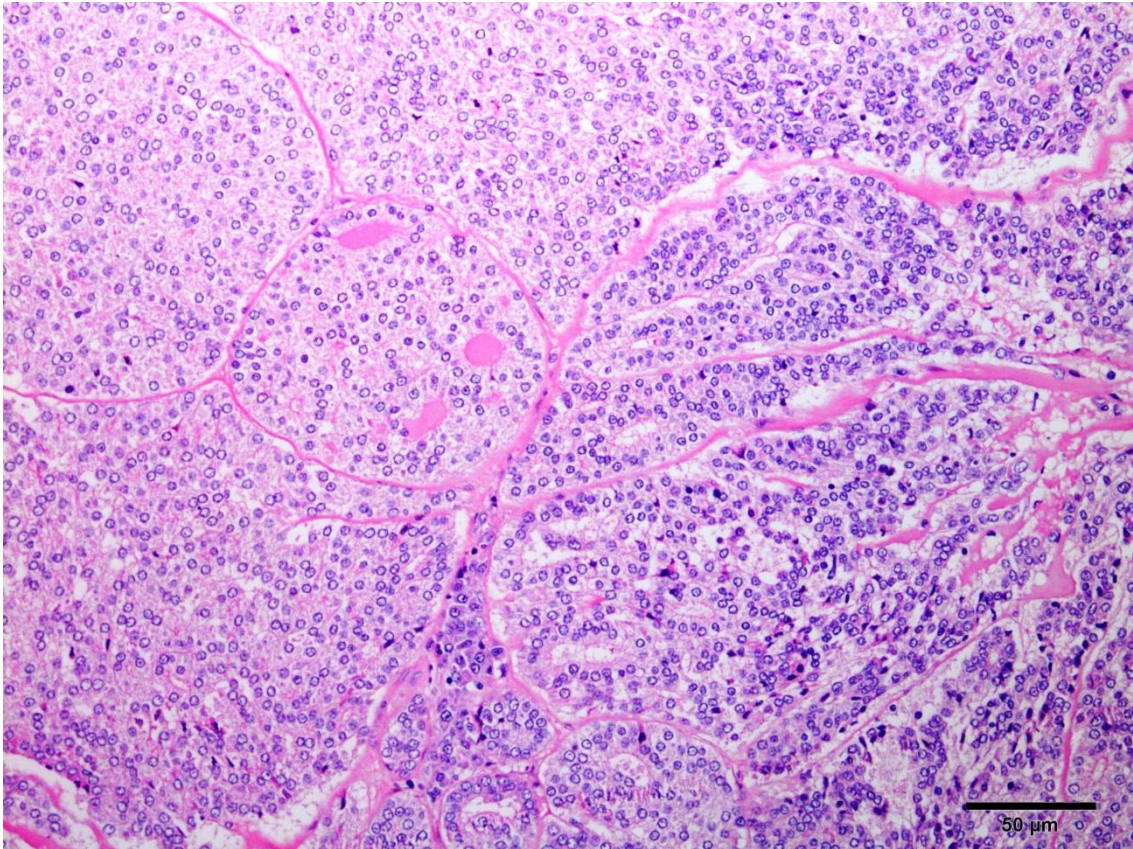


Figura 7

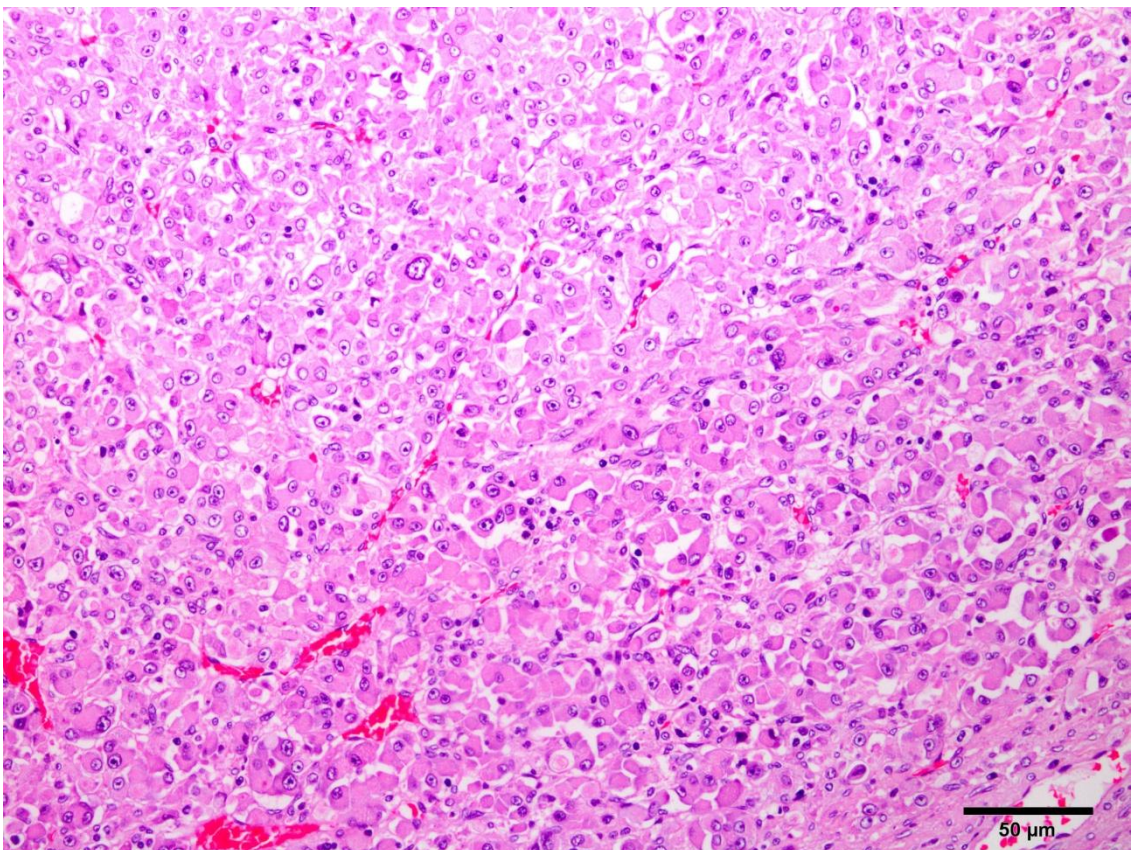


Figura 8



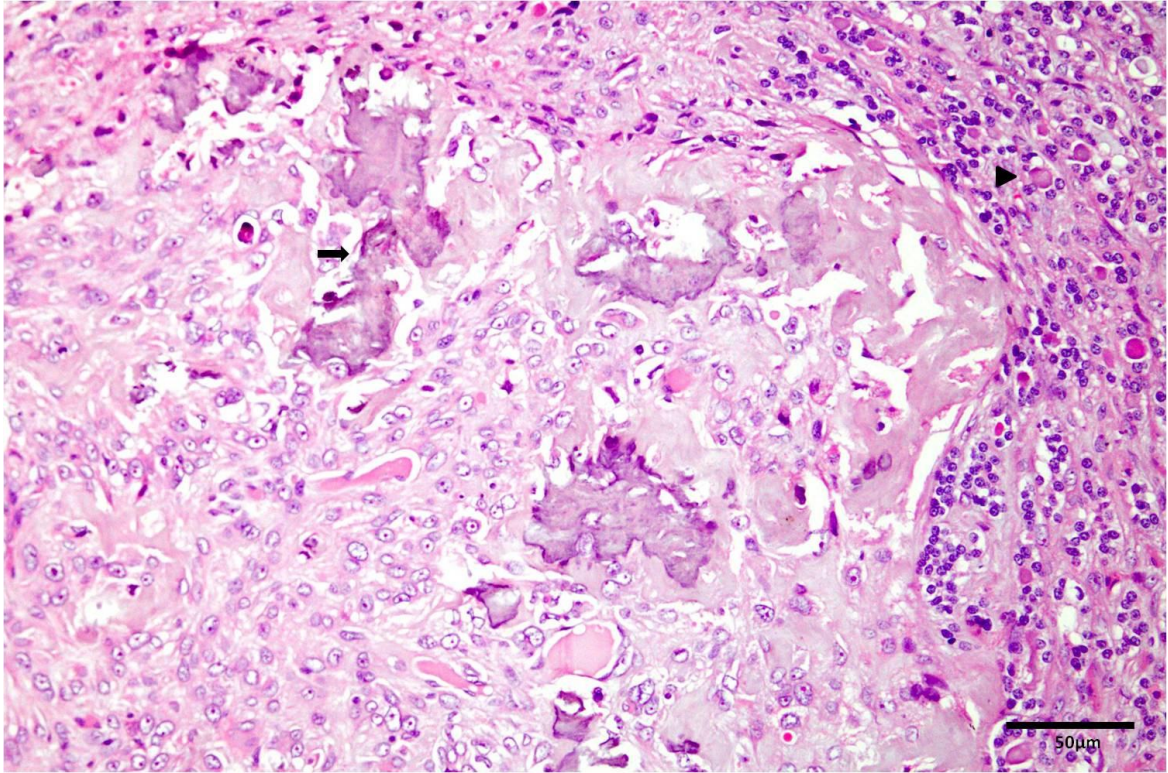


Figura 9

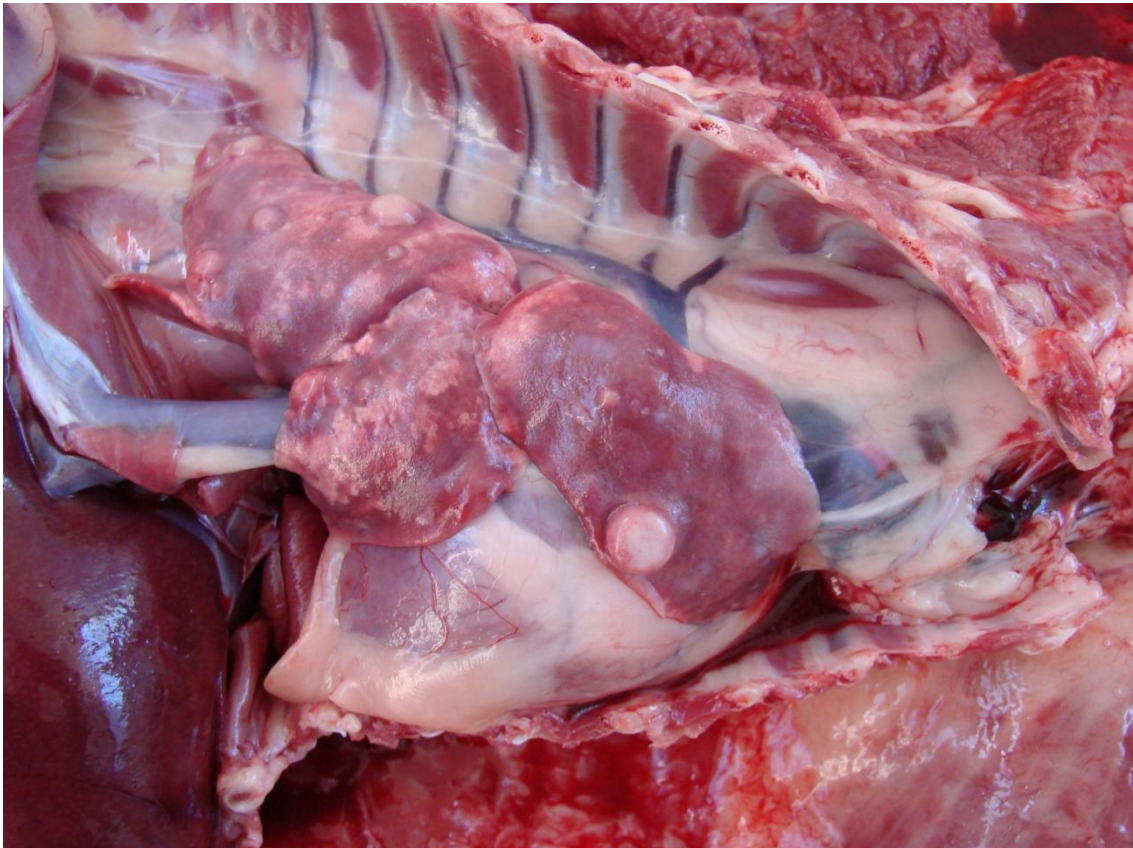


Figura10

**5 ARTIGO 3 - Myelopathy associated with cervical epidural spinal metastasis of follicular-compact thyroid carcinoma in two dogs**

Camila Tochetto, Fábio B. Rosa, Rosmarini P. Santos, Alexandre Mazzanti, Rafael A. Fighera, Glaucia D. Kommers

(Artigo aceito para publicação na revista **Ciência Rural**)

**Myelopathy associated with cervical epidural spinal metastasis of follicular-compact  
thyroid carcinoma in two dogs<sup>3</sup>**

**Mielopatia associada à metástase epidural cervical de carcinoma folicular-compacto de  
tiroide em dois cães**

**Camila Tochetto<sup>I</sup> Fábio B. Rosa<sup>I</sup> Rosmarini P. Santos<sup>I</sup> Alexandre Mazzanti<sup>II</sup> Rafael A.  
Fighera<sup>III</sup> Glaucia D. Kommers<sup>III\*</sup>**

**-NOTE-**

**Abstract**

This case report describes the clinical, histopathological and immunohistochemical findings in two dogs with myelopathy associated with metastasis of follicular-compact thyroid carcinoma. Microscopically, both primary neoplasms were characterized by polygonal cells arranged in follicles (occasionally filled with eosinophilic colloid-like material) or in sheets. The neoplastic cells had a moderately eosinophilic cytoplasm and there was moderate anisokaryosis and anisocytosis. Additionally, the neoplastic cells were positive for thyroglobulin on immunohistochemistry, confirming the follicular origin of both tumors. This is a very uncommon presentation of this pathological condition.

**Key words:** immunohistochemistry, oncology, thyroid tumor, neurooncology

---

<sup>3</sup> <sup>I</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Av. Roraima 1000, Camobi, 97105-900, Santa Maria – RS, Brazil.

<sup>II</sup>Laboratório de Cirurgia Experimental, Departamento de Clínica de Pequenos animais, UFSM. <sup>III</sup>Laboratório de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia, UFSM.

\* Correspondence to: G. Kommers, Hospital Veterinário Universitário, prédio 97B, UFSM - Av. Roraima, 1.000, Camobi, Santa Maria/RS

CEP 97105-900; E-mail: [glaukommers@yahoo.com](mailto:glaukommers@yahoo.com); Phones: +55 55 3220-8168 or +55 55 3220-8284.



**Resumo**

Este relato de caso descreve os achados clínicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos em dois cães com mielopatia associada à metástase de carcinoma de tireoide. Microscopicamente, ambos os neoplasmas primários eram caracterizados por células poligonais arranjadas em folículos (ocasionalmente preenchidos por material eosinofílico semelhante a coloide) ou em folhetos. As células neoplásicas tinham moderado citoplasma eosinofílico e moderada anisocitose e anisocariose. Adicionalmente, as células neoplásicas foram positivas para tireoglobulina, confirmando a origem folicular dos tumores em ambos os cães. Essa é uma apresentação incomum dessa condição patológica.

**Palavras-chave:** imuno-histoquímica, oncologia, tumor de tireoide, neuro-oncologia

Thyroid tumors occur in man and animals. In dogs, thyroid carcinomas are more frequent and often have both follicular and compact cellular growth pattern. The most common metastatic site is the lung; the retropharyngeal and caudal cervical lymph nodes are less frequently affected (CAPEN, 2002). The aim of this report is to describe two cases of thyroid carcinoma with infrequent metastatic pattern and secondary mielopathy.

Case 1 (2012), an 11-year-old intact male Boxer, showed a mass in the right lateral neck, with cervical stiffness, hyperesthesia and tetraparesis. Myelography revealed an area of spinal cord compression in the cervical spine (C2). The dog died and was submitted for necropsy and histopathological evaluation.

At necropsy, there was a slightly infiltrative, multilobulated and light brown mass 10.0 x 6.0 cm between the neck muscles on the right side, which corresponded to the left lobe of the thyroid gland that was completely replaced by the neoplasm. The mass was 2.5 cm wide at the cranial portion and 3.5 cm wide at the caudal portion. On the cut surface, the mass was soft and white, with some red spots (Figure 1a). The right lobe of the thyroid was normal. In the right ventral vertebral canal, between C1-C2, there was an epidural, white to grey, non-

encapsulated, well-demarcated and multilobulated mass that was 4.0 x 0.6 x 0.8 cm (Figure 1b) and compressed the spinal cord, (which caused the secondary myelopathy clinically described). A complete necropsy was performed and no other metastases were detected.

Microscopically, the cervical mass was non-encapsulated and composed of polygonal cells arranged in follicles or in sheets, separated by thin fibrovascular bundles. The neoplastic follicles were of different sizes, were arranged in 1-2 layers of cells and were occasionally filled with eosinophilic colloid-like material. The neoplastic cells had a moderately eosinophilic cytoplasm. The nuclei were round with finely granular chromatin and had 1-3 nucleoli. There was moderate anisokaryosis and anisocytosis. There was an average of 2-3 mitotic figures per high power field (400x). The arteries and lymphatic vessels contained emboli of the tumor cells. There were necrotic areas admixed with proteinaceous fluid, fibrin, cholesterol clefts and hemorrhage randomly in the stroma. There was no remaining thyroid parenchyma observed. According to the World Health Organization (WHO) system (KIUPEL et al., 2008), the neoplasm was classified as a follicular-compact thyroid carcinoma. The cervical epidural mass was diagnosed as metastasis. The spinal cord (C1-C2) had Wallerian degeneration with axonal spheroids in the ventral funiculus.

Case 2 (2008), a 12-year-old intact female Dachshund, presented with swelling on the left side of the neck, severe dyspnea and paralysis. A myelography showed contrast displacement at C1. Hemilaminectomy was performed between C2-C3, and mass fragments, which occupied part of the spinal canal, were removed and submitted for histopathological evaluation. The dog was submitted to euthanasia due to the poor prognosis and was submitted for necropsy and histopathological evaluation.

Grossly, the left lateral-ventral region of the neck showed a red amorphous mass of 8.0 x 5.0 x 3.5 cm infiltrating the regional skeletal muscles. On the cut surface, the mass was soft. In the proximal esophagus there were some white, firm nodules 3-5 mm in the tunica

adventitia. Within the cranial vena cava, at the mediastinum region, a 5 x 2 cm thrombus was found. All of the lung lobes had white and firm nodules ranging from 0.3 to 1.5 cm. In this case, as well as in the case 1, the corresponding vertebral bodies (where the epidural metastases were found) were not affected.

Histologically, the cervical mass was characterised by a proliferation of neoplastic epithelial cells, which were similar to those observed in case 1 (Figure 1c). Groups of tumor cells were seen within the small arteries and lymphatic vessels. The neoplasm was classified as a follicular-compact thyroid carcinoma. Large aggregates of neoplastic cells invaded the adjacent skeletal muscles of the neck. The lung masses, the small nodules observed in the tunica adventitia of the esophagus and the epidural spinal mass were histologically characterized as metastases of the thyroid follicular-compact carcinoma. Wallerian degeneration was present in all of the funiculi of the spinal cord (C1-C2).

In both cases, sections (4 µm) of the primary tumor and fragments of the epidural spinal metastases were submitted for immunohistochemistry (IHC) with primary antibodies specific for thyroglobulin (mouse monoclonal, clone DAK-tg6; DAKO) and calcitonin (rabbit polyclonal; DAKO). The slides were dewaxed and rehydrated. The antigens were retrieved using a citrate buffer (pH 6.1) for calcitonin and Tris-EDTA (pH 9.0) for thyroglobulin for 20 min at 97°C. The endogenous peroxidase was blocked with Envision Flex peroxidase block (DAKO) for 5 min. The primary antibodies were diluted to 1:1,000 (for thyroglobulin) and 1:32,000 (for calcitonin), and an overnight incubation was performed. The following day, the slides were incubated in a wash solution for 5 min and incubated with a polymer (Envision Flex/HRP; DAKO) for 20 min. The peroxidase reaction was developed for 10 min with 3, 3'-diaminobenzidine (DAB). The slides were washed for 5 min and counterstained with Mayer's haematoxylin. The pattern of staining for thyroglobulin in the primary tumor was cytoplasmic. The apical cytoplasm often stained more strongly (Figure 1d-inset).

Immunoreactivity was limited almost exclusively to the areas of follicular differentiation, mainly when colloid was present (Figure 1d). The fragments of the epidural spinal metastases were positive in one case (case 1) and were characterised by random weak cytoplasmic immunostaining. In both cases, the tumor cells were negative for calcitonin, excluding the differential diagnosis of C cell carcinoma.

Boxers are reported to develop thyroid carcinoma more frequently. The higher risk among Boxers is thought to be partly due to the anomalous follicular patterns commonly seen in their thyroid gland. Dachshunds are not listed as a breed predisposed to developing thyroid carcinoma (CAPEN, 2002).

Unilateral involvement with thyroid carcinomas, as was observed in both dogs reported here, is approximately twice as frequent in dogs as the involvement of both lobes (CAPEN, 2002). Carcinomas are generally poorly encapsulated and invade locally into the wall of the trachea, cervical muscles, esophagus, larynx, nerves and vessels (CAPEN, 2007). In case 2, the mass was infiltrative and invaded the cervical muscles. In the same case, the esophageal tunica adventitia was invaded, and there was a neoplastic thrombus in the cranial vena cava. The lungs and the regional lymph nodes are the most common metastatic sites (CAPEN, 2002). Early invasion into the branches of the cranial and caudal thyroid veins with the formation of tumor cell thrombi leads to multiple pulmonary metastases, often before the involvement of the retropharyngeal and caudal cervical lymph nodes (CAPEN, 2007), as noted in case 2. Although the tumor cells were observed inside the lymphatic vessels in both cases, the lymph nodes were not affected in either case.

In general, spinal metastases of different tumors in humans typically affect the thoracic (60-80%), lumbar (15-30%) and cervical spine (<10%) (SCIUBA et al., 2010). Both of the dogs of this report had spinal metastases located between the cervical vertebrae (C1 - C3). For thyroid tumors, the route of dissemination from the thyroid to the spine is through

the blood vessels, with venous spread or direct arterial embolization of the tumor cells (RAMADAN et al., 2012). Some authors report that in animals, arterial embolization is the most common and important route of spinal metastases (ARGUELLO et al., 1990). The vertebral body (85%) is the most common site of initial involvement, followed by the paravertebral space (10–15%) and the epidural space (<5%) (HAREL & ANGELOV, 2010). It is believed that bone involvement can be explained based on the bone features that render the bone fertile for tumor growth, predisposing it to spinal metastases. The vascularity of the vertebral bodies provides access for tumor cells, and an absence of valves in the vertebral veins cause blood stasis. It was described metastatic thyroid carcinoma in the cervical spine with extradural location (WRIGHT, 1985; BENTLEY et al. 1990) and bone invasion in dogs (WRIGHT, 1985). On rare occasions, the metastatic tissue invades the vertebral canal without causing damage to the vertebral bodies (RAMADAN et al., 2012), as was observed in these two cases. In both cases, the metastases were found in the epidural space of the cervical spine, two less common locations for spine metastases in general, and caused spinal cord compression. Other metastatic sites of thyroid carcinomas in animals include the adrenal glands, brain, kidneys, heart and liver (MOONEY, 1985).

The IHC characterization of the thyroid cells was performed with antibodies against thyroglobulin (specific for thyroid follicular cells) and calcitonin (specific for thyroid C-cells [or parafollicular cells]) (RAMOS-VARA et al., 2002; CIAPUTA et al., 2014). In this report, the stain was positive only for thyroglobulin, confirming the diagnosis of thyroid follicular cell carcinoma in both primary tumors. The IHC pattern of staining described here was similar to those previously described for follicular-compact thyroid carcinomas in dogs (RAMOS-VARA et al., 2002). The epidural metastases staining were weak in one case and negative in the other case. These results can be explained by the fact that the reported sensitivity of thyroglobulin to detect primary thyroid carcinomas is high (90-100%), but only

50% of metastases are detected with this marker (MOORE et al., 1984). The best hypothesis for this result is a different grade of differentiation between the primary and the metastatic tumor cells (DABBS, 2006).

According to a review study (BARBER, 2007), in general the presence of thyroid tumor metastasis has not been correlated to clinical signs and only 20% of the cases did not have recognized lung metastasis, and the regional lymph nodes were commonly affected in most studies; metastasis to the lungs was seen only in case 2 and neither of the cases reported here had lymph node involvement. The authors conclude that cervical epidural spinal metastasis of thyroid carcinoma is a very uncommon condition. Probably, the route of dissemination from the thyroid to the spine was arterial embolization of the tumor cells.

## References

- ARGUELLO, F. et al. Pathogenesis of vertebral metastases and epidural spinal cord compression. **Cancer**, v.65, p. 98-106, 1990.
- BARBER, L.G. Thyroid Tumors in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.37, p.755-773, 2007. Doi: 10.1016/j.cvsm.2007.03.008.
- BENTLEY, J.F. et al. Metastatic thyroid solid-follicular carcinoma in the cervical portion of the spine of a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.197, p. 1498-1500, 1990.
- CAPEN, C.C. Tumors of the endocrine gland. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Ames, Iowa: Iowa State, 2002. Cap.13, p.607-696.
- CAPEN, C.C. Endocrine glands. In: MAXIE, G.M. **Jubb, Kennedy, and Palmer's, Pathology of Domestic Animals**. 6.ed. vol.3 Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Elsevier, 2007. p.325-428.

- CIAPUTA, R. et al. Morphological and immunohistological characteristics of follicular-compact thyroid carcinoma in dog. **Folia Histochemica et Cytobiologica**. v.52, p.157-161, 2014.
- DABBS, D.J. Immunohistology of Endocrine Tumors. In: **Diagnostic Immunohistochemistry**. 2.ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2006. p.261-300.
- HAREL, R.; ANGELOV, L. Spine metastases: current treatments and future directions. **European Journal of Cancer**, v.46, p.2696-2707, 2010. Doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.025.
- KIUPEL, M. et al. **Histological Classification of tumors of the Endocrine System of Domestic Animals**. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2008.192p.
- MOONEY, C.T. Hyperthyroidism. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine: **Diseases of the Dog and Cat**. 6.ed. Saint Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 1985. p.1544-1560.
- MOORE, F.M. et al. Thyroglobulin and calcitonin immunoreactivity in canine thyroid neoplasms. **Veterinary Pathology**, v.21, p.168-173, 1984. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375099>>. Acesso em: 16 set. 2013.
- RAMADAN, S. et al. Spinal metastasis in thyroid cancer. **Head and Neck Oncology**, v.4, p.1-19, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3466148/>>. Acesso em 15 set. 2013. Doi: 10.1186/1758-3284-4-39.
- RAMOS-VARA, J.A. et al. Immunohistochemical Detection of Thyroid Transcription Factor-1, Thyroglobulin, and Calcitonin in Canine Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Thyroid Gland. **Veterinary Pathology**, v.39, p.480-487, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126151>> Acesso em 16 set. 2013.
- SCIUBBA, D.M. et al. Diagnosis and management of metastatic spine disease: A review. **Journal of Neurosurgery Spine**, v.13, p.94-108, 2010. Doi: 10.3171/2010.3.SPINE09202.
- WRIGHT, J.A. The pathological features associated with spinal tumors in 29 dogs. **Journal of Comparative Pathology**, v.95, p.549-557, 1985. Doi: 10.1016/0021-9975(85)90024-6.

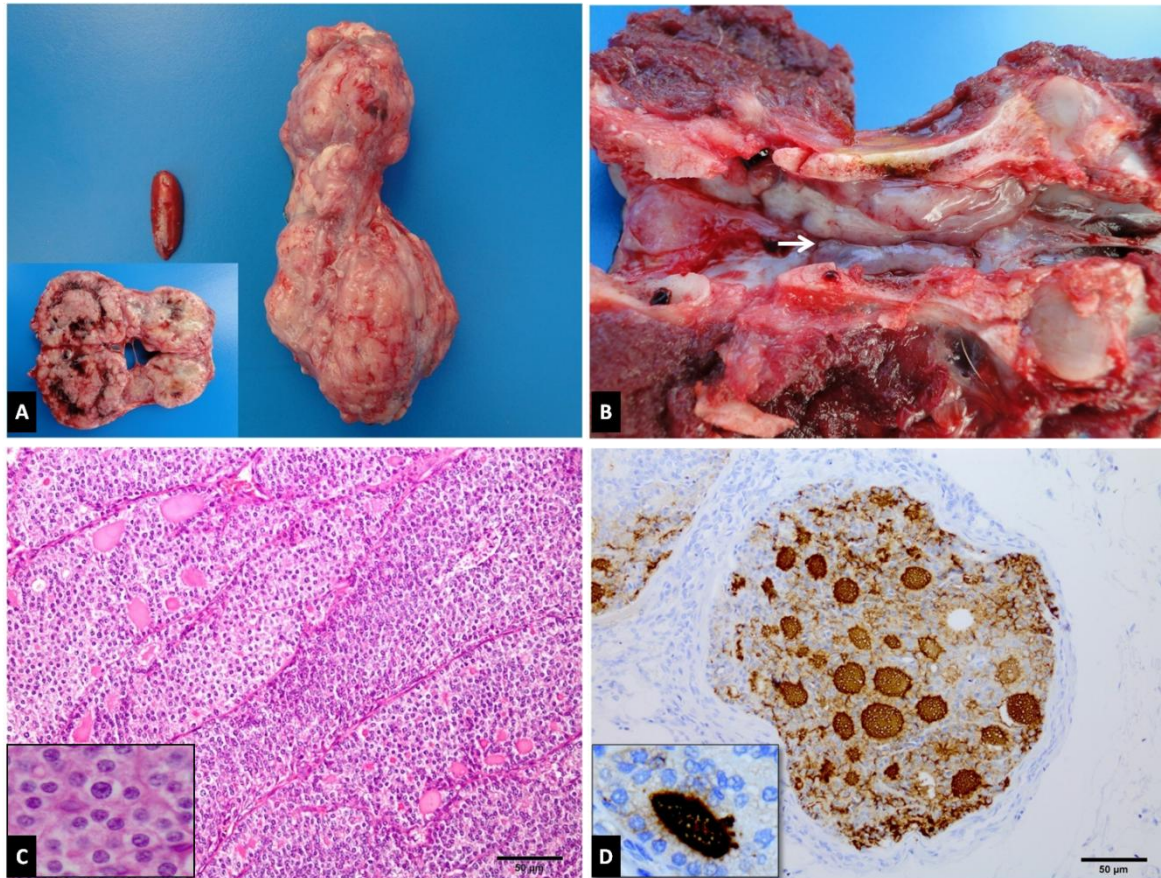


Figure 1 - Follicular-compact thyroid carcinoma. Case 1. The right lobe of the thyroid is completely replaced by a tumor mass. Inset: on the cut surface, the mass is soft and white with some red spots. The left lobe was normal. (A). Metastasis of follicular-compact thyroid carcinoma. Case 1. Between C1-C2, there is an epidural, well-demarcated and multilobulated mass (arrow) causing spinal cord compression (spinal cord has been removed). (B). Histology of the thyroid tumor. Case 2. A follicular-compact thyroid carcinoma with neoplastic cells organized in follicles or in sheets. HE. Bar, 50  $\mu\text{m}$ . Inset: the neoplastic cells had a moderately eosinophilic cytoplasm. The nuclei were round with finely granular chromatin. There was moderate anisokaryosis and anisocytosis. (C). Immunohistochemical characterisation of the follicular-compact thyroid carcinoma. Case 2. The neoplastic cells are strongly positive for thyroglobulin. IHC. Bar, 50  $\mu\text{m}$ . Inset: the apical cytoplasm is stained and the colloid is more strongly stained. (D).



## 6 DISCUSSÃO

Devido ao aumento da expectativa de vida da população, as doenças relacionadas ao sistema endócrino têm aumentado consideravelmente (BRASIL, 2004). A longevidade dos animais de companhia, especialmente dos cães, também tem aumentado, permitindo o desenvolvimento de doenças relacionadas à idade avançada. A similaridade das doenças do sistema endócrino em humanos e cães torna importante o estudo de endocrinopatias nessa espécie; além disso, caninos têm um alto grau de homologia com os genes humanos (TAN et al., 2002; DACKOWSKI et al., 2002), o que os torna bons modelos experimentais no estudo de doenças endócrinas (KOOISTRA et al., 2009).

Apesar da vasta literatura acerca de certas alterações ou condições específicas que acometem o sistema endócrino, especialmente as glândulas adrenais e a tireoide, como neoplasmas (BARTHEZ et al., 1997; LABELLE et al., 2004; BARBER, 2007; BERTAZZOLO et al., 2014; CIAPUTA et al., 2014; KOOL et al., 2014), a literatura veterinária na área de patologia carece de estudos abrangentes sobre a prevalência de lesões de adrenais e de tireoide. Além disso, a maioria dos dados disponíveis na literatura acerca de lesões de tireoide é derivada de relatos de casos individuais, ao mesmo tempo em que os estudos mais abrangentes são relativamente antigos. O mesmo se aplica para as adrenais; porém, nesse caso, apenas um estudo mais amplo, semelhante ao Artigo 1 desta tese, foi encontrado na literatura pesquisada (JUODŽIUKYNIENĖ et al., 2014).

Entre as glândulas que compõem o sistema endócrino (EILER, 2006), optou-se por avaliar as adrenais e a tireoide, pois a ocorrência de alterações nessas glândulas na rotina de exames do LPV/UFSM se destaca em relação às demais glândulas endócrinas. Também optou-se por restringir o estudo da tireoide realizando unicamente a avaliação das alterações neoplásicas, pois outras alterações ocorrem esporadicamente na rotina do laboratório (FIGHERA et al., 2008).

No Artigo 1 desta tese, foram analisadas as adrenais de 300 cães necropsiados no LPV/UFSM num período de 16 meses. Por meio desse estudo foi obtida a prevalência de lesões de adrenais, além de dados epidemiológicos, como sexo, raça e faixa etária desses animais. Os dados obtidos assemelham-se em parte a informações previamente fornecidas em um estudo semelhante recentemente realizado (porém com número de cães consideravelmente

menor) (JUODŽIUKYNIEN et al., 2014), mas também geraram informações novas e relevantes.

No estudo em discussão, constatou-se que a maioria dos cães que tiveram as adrenais coletadas (82%) apresentaram algum tipo de lesão, que variavam desde achados incidentais até lesões com significado clínico. Esse dado demonstrou a importância da avaliação macro e microscópica das adrenais na rotina de necropsia de cães.

Nas adrenais, constatou-se que as hiperplasias nodulares foram as lesões mais prevalentes, seguidas das alterações degenerativas. Esses achados foram similares aos descritos por Juodžiukynien et al. (2014). Em relação às demais lesões descritas no Artigo 1, a maioria já foi previamente reportada em relatos de casos ou estudos sobre condições específicas. No entanto, a lesão intitulada nesse artigo como “adrenal de estresse” descrita em humanos (PITTELLA et al., 2012), no conhecimento dos autores, não foi relatada em cães até o presente momento. Esse achado contribuiu grandemente para que esse estudo pudesse trazer novas informações à comunidade científica.

No Artigo 2 desta tese, foi estudada a prevalência, a epidemiologia e os aspectos macro e microscópicos dos tumores da glândula tireoide diagnosticados no LPV/UFSM num período de 11 anos (2004-2014), sendo diagnosticados 26 neoplasmas tireoidianos. Esse estudo ratificou a hipótese de que não há predisposição sexual para neoplasmas de tireoide em cães, como classicamente descrito (CAPEN, 2007). Também foi observado que entre os cães com raça definida, Boxers foram os mais acometidos. O maior risco de Boxers desenvolverem neoplasmas de tireoide se justifica, em parte, devido a um padrão de anomalia folicular comumente visto na glândula tireoide desses cães (BEIERWALTES; NISHIYAMA, 1968).

Tem sido sugerido que em cães o padrão folicular de carcinomas de células foliculares da tireoide está associado com rápida progressão tumoral e curso menos favorável quando comparado a tumores de padrão compacto (LEAV et al., 1976). Porém, concordando com Birchard & Roesel (1981), os autores deste estudo acreditam que não há valor prognóstico significativo relacionado ao subtipo histológico de carcinomas bem diferenciados. A maior ocorrência de metástase para o subtipo folicular-compacto (observado nesse estudo) pode estar relacionada ao fato de esse ser o padrão histológico mais prevalente em cães (CAPEN, 2002).

Em relação à ocorrência de metástase de tumores de tireoide, os dados do Artigo 2 tiveram diferenças consideráveis quando comparado a estudos prévios a este. Em cães com carcinomas de tireoide, a incidência de metástase na necropsia é de 60-80% (LEAV et al.,

1976; MAZZAFERRI, 1993; CARVER et al., 1995; BARBER, 2007). Porém, neste estudo, a ocorrência de metástase foi relativamente baixa. Apenas 18,75% dos cães com carcinomas de células foliculares apresentaram metástase.

Metástase cervical espinhal, apesar de muito incomum (CAPEN, 2002), foi o sítio mais frequente de metástase nos animais estudados no Artigo 2. Devido a sua raridade, os dois casos em que os cães apresentaram esse padrão de metástase foram relatados separadamente no Artigo 3.

No Artigo 3 foram relatados dois casos de carcinoma folicular-compacto de tireoide com metástase para o espaço epidural, entre as vértebras cervicais C1-C3. Em ambos os casos, as metástases comprimiam a medula e causavam sinais clínicos compatíveis com mielopatia. Foi realizada imuno-histoquímica que confirmou a origem folicular dos tumores, com marcação positiva para tireoglobulina em ambos os casos.

Em geral, em humanos, metástase vertebral de diferentes tumores afetam principalmente as vértebras torácicas (60-80%) e lombares (15-30%). O acometimento das vértebras cervicais é pouco frequente e ocorre em menos de 10% dos casos (SCIUBA et al., 2010). Alguns autores reportam que em animais a embolização arterial de células tumorais é a rota mais importante para as metástases vertebrais (ARGUELLO et al., 1990).

Em metástases espinhais, o corpo da vértebra é o local mais frequentemente afetado, seguido pelo espaço paravertebral. O espaço epidural é acometido raramente, com menos de 5% das ocorrências (HAREL; ANGELOV, 2010). Apesar do espaço epidural ter sido o sítio mais frequente de metástase nos cães com neoplasmas primários de tireoide, (estudados no Artigo 2), os dados reportados por Harel & Angelov (2010) ratificam a raridade desse padrão de metástase, descrito detalhadamente no Artigo 3.

## 7 CONCLUSÕES

Os principais resultados obtidos nos três estudos que compõem esta tese geraram as conclusões listadas a seguir:

### Artigo 1:

- A maioria dos cães deste estudo apresentou algum tipo de lesão nas glândulas adrenais.
- As principais alterações observadas nas adrenais dos cães deste estudo foram alterações hiperplásicas, seguidas de alterações degenerativas e circulatorias.
- Raramente as hiperplasias nodulares tinham alguma implicação clínica.
- Macroscopicamente, muitas vezes, não foi possível distinguir entre hiperplasia nodular, adenoma e carcinoma adrenocortical.
- Na maioria dos cães com neoplasmas metastáticos, as células tumorais só puderam ser visualizadas microscopicamente.
- Uma das lesões mais importantes descritas neste estudo foi a adrenal de estresse.

### Artigo 2:

- Não há predisposição sexual em cães com adenoma e carcinoma de tireoide.
- Entre os cães com raça definida, Boxers foram os mais afetados por neoplasmas de tireoide.
- Na maioria dos casos, os neoplasmas de tireoide foram considerados achados incidentais de necropsia.
- O acometimento unilateral da glândula foi predominante.
- O subtipo histológico mais prevalente entre os carcinomas de células foliculares foi o padrão folicular-compacto.
- O subtipo histológico de carcinomas bem diferenciados parece não ter relação com o potencial metastático.
- A prevalência dos tumores de células C foi pouco mais alta que a prevalência descrita na literatura e nenhum caso estava associado com neoplasia endócrina múltipla.

### Artigo 3:

- Metástase epidural cervical espinhal de carcinoma de tireoide é uma condição muito incomum.
- Provavelmente a disseminação de tumores da tireoide para a coluna vertebral seja decorrente da embolização de células tumorais.

## 8 REFERÊNCIAS

ARGUELLO, F. et al. Pathogenesis of vertebral metastases and epidural spinal cord compression. **Cancer**, New York, v. 65, n. 1, p. 98-106, Jan. 1990.

BACHA, W. J. J.; BACHA, L. M. Endocrine System. In: \_\_\_\_\_. **Color Atlas of Veterinary Histology**. 2nd ed. Ames: Blackwell Publishing, 2006. cap. 16, p. 191-192.

BACHA, W. J. J.; BACHA, L. M. Sistema Endócrino. In: \_\_\_\_\_. **Atlas colorido de histologia veterinária**. São Paulo: Roca, 2003. cap. 16, p. 321-334

BARBER, L. G. Thyroid Tumors in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 37, p. 755-773, July 2007.

BARTHEZ, P. Y. et al. Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). **Journal of veterinary internal medicine**, Philadelphia, v. 11, n. 5, p. 272-278, Sept-Oct. 1997.

BAUDIN, E.; SCHLUMBERGER, M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. **Lancet Oncology**, London, v. 8, n. 1, p. 148-156, Feb. 2007.

BEIERWALTES, W. H.; NISHIYAMA, R. H. Dog thyroiditis: occurrence and similarity to Hashimoto's struma. **Endocrinology**, Springfield, v. 83, n. 3, p. 501-508, Sept. 1968.

BERTAZZOLO, W. et al. Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. **Veterinary Clinical Pathology**, Columbia, v. 43, n. 3, p. 453-459, Sept. 2014.

BIRCHARD, S. J.; ROESEL, O. F. Neoplasia of the thyroid gland in the dog: a retrospective study of 16 cases. **Journal of American Animal Hospital Association**, South Bend, v. 17 n. 3, p. 369-372, May-Jun. 1981.

BJÛRO, T. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 143, n. 1, p. 639-647, Nov. 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Uma análise da situação da saúde. 2004. disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/capitulo3\\_sb.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/capitulo3_sb.pdf) . Acesso em 01/04/2013. Acesso em 01/04/2013.

CAPEN, C. C. Tumors of the endocrine glands. In: MEUTEN, D. J. (Org.), **Tumours in domestic animals**. 4th ed. Ames: Iowa State Press, 2002. cap. 13, p. 607-696.

CAPEN, C. C. Endocrine glands. In: MAXIE, G. M. (Org). **Jubb, Kennedy, and Palmer's, Pathology of Domestic Animals**. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. v. 3, cap. 3, p. 325-428.

CARVER, J. R.; KAPATKIN, A.; PATNAIK, A. K. A comparison of medullary thyroid carcinoma and thyroid adenocarcinoma in dogs: a retrospective study of 38 cases. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 24, n. 4, p. 315-319, Jul-Aug. 1995.

CIAPUTA, R. et al. Morphological and immunohistological characteristics of follicular-compact thyroid carcinoma in dog. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, Warszawa, v. 52, n. 2, p. 157-161, 2014.

DACKOWSKI, W. R. et al. Canine PKD1 is a single-copy gene: genomic organization and comparative analysis. **Genomics**, San Diego, v. 80, n. 1, p. 105-112, July 2002.

ECCO, R.; LANGOHR, I. M. Patologia do Sistema Endócrino. In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. (Org.), **Patologia Veterinária**. São Paulo: Roca. 2011. cap.13, p. 747-796.

EILER, H. Glândulas endócrinas. In: REECE, W. O. (Org.). **Dukes, Fisiologia dos animais domésticos**. 12º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 37, p. 577-622.

FERLAY, J. et al. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. **IARC Cancer Base**, n. 5. Lyon: IARC Press, 2001.

FIGHERA, R. A. et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesoregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 4, p. 223-230, abr. 2008.

GRUBOR, B.; HAYNES, J. S. Thyroid carcinosarcoma in a dog. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 42, n. 1, p. 84-87, Jan. 2005.

HAREL, R.; ANGELOV, L. Spine metastases: current treatments and future directions. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 46, n. 15, p. 2696-2707, Oct. 2010.

JUODŽIUKYNIENĖ, N. et al. The histopathological evaluation of dogs adrenal glands. **Veterinarija ir Zootechnika** (Vet Med Zoot), v. 66, n. 88, p. 12-19, Mar. 2014.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. Glândulas endócrinas. In: \_\_\_\_\_. **Anatomia dos animais domésticos. Órgãos e sistemas**. Porto Alegre: Artmed, 2004. cap. 15, p. 277-286.

KOOISTRA, H. S. et al. Endocrine Diseases in Animals. **Hormone Research**, Basel, v. 71, n. 1, p. 144-147, Jan. 2009.

KOOL, M. M. et al. Expression of angiogenesis-related genes in canine cortisol secreting adrenocortical tumors. **Domestic Animal Endocrinology**, Stoneham, v. 47, n.1, p. 73-82, Apr. 2014.

LABELLE, P. et al. Indicators of Malignancy of Canine Adrenocortical Tumors: Histopathology and Proliferation Index . **Veterinary Pathology**, Basel, v. 41, n. 5, p. 490-497, Sept. 2004.

LEAV, I. et al. Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. **American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 83, n. 1, p. 61-122, apr. 1976.

MAITRA, A; ABBAS, A. K. Sistema endócrino. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. (Org.). **Robbins e Cotran, Patologia, Bases patológicas das doenças**. 7º ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2005. cap. 24, p. 1207-1279.

MAZZAFERRI, E. L. Management of a solitary thyroid nodule. **New England journal of medicine**, Boston, v. 328, n. 8, p. 553-559, Feb. 1993.

PITTELLA, J. E. H. et. al. Sistema Endócrino. In: Filho G. B (Org.). **Bogliolo Patologia**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2012, p. 1103-1178.

SANDRINI, R.; RIBEIRO, R. C.; DELACERDA, L. Childhood adrenocortical tumors. **Journal of Clinical endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 82, n. 7, p. 2027-2031, July 1997.

SCIUBBA, D. M. et al. Diagnosis and management of metastatic spine disease: A review. **Journal of Neurosurgery Spine**, Charlottesville, v. 13, n. 1, p. 94-108, July 2010.

TAN, C. P. et al. Melanin-concentrating hormone receptor subtypes 1 and 2: species-specific gene expression. **Genomics**, San Diego, v. 79, n. 6, p. 785-792, June 2002.

THOMPSON, L. D. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. **American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 26, n. 5, p. 551-566, May 2002.

THOMPSON, L. K. G. et al. Primary Hyperparathyroidism in German Shepherd Dogs: A Disorder of Probable Genetic Origin. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 21, n. 4, p. 370-376, July 1984.

WARD, L. S. Epidemiologia do Câncer da Tiróide no Brasil: Apontando Direções na Política de Saúde do País. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 474-475, ago. 2005.

WUCHERER, K. L.; WILKE, V. Thyroid cancer in dogs: an update based on 636 cases (1995–2005). **Journal of the American Animal Hospital Association**, South Bend, v. 46, n. 4, p. 249-254. July-Aug. 2010.