

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

CARACTERIZAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DAS
NEOPLASIAS OVARIANAS EM CADELAS

CAROLINA BUSS BRUNNER

PORTO ALEGRE

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

CARACTERIZAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DAS
NEOPLASIAS OVARIANAS EM CADELAS

Autora: Carolina Buss Brunner

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção de grau de Mestre em Ciências Veterinárias na área de concentração em Patologia Animal e Patologia Clínica, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof^a. Dra. Luciana Sonne

PORTO ALEGRE
2022

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

CIP - Catalogação na Publicação

Brunner, Carolina Buss
Caracterização anatomopatológica e
imuno-histoquímica das neoplasias ovarianas em cadelas
/ Carolina Buss Brunner. -- 2022.
36 f.
Orientadora: Luciana Sonne.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Neoplasma. 2. Ovário. 3. Cão. 4. Sistema
reprodutor feminino. 5. Tumor das células da
granulosa. I. Sonne, Luciana, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

CAROLINA BUSS BRUNNER

CARACTERIZAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DAS
NEOPLASIAS OVARIANAS EM CADELAS

APROVADA POR:

Prof.^a Dra. Luciana Sonne (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Orientadora e Presidente da Comissão

Prof.^a Dra. Eliza Simone Viégas Sallis (Universidade Federal de Pelotas)

Membro da Comissão

Dra. Marcele Bettim Bandinelli (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Membro da Comissão

Prof.^a Dra. Mariana Martins Flores (Universidade Federal de Santa Maria)

Membro da Comissão

RESUMO

As neoplasias ovarianas são incomuns em cadelas. Na literatura atual, há poucos trabalhos sobre esse assunto, principalmente em forma de relato de caso, sendo assim, o objetivo deste estudo foi determinar a frequência de neoplasias ovarianas primárias em cadelas e descrever os aspectos epidemiológicos, anatomopatológicos e imuno-histoquímicos. Para isso, os arquivos de exame de biópsias do Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul foram revisados entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021 e os blocos foram recuperados e utilizados na confecção de novas lâminas histológicas e de imuno-histoquímica. No período analisado foram encontrados 82 animais totalizando 83 diagnósticos de neoplasias primárias ovarianas. A faixa etária variou de dois a 17 anos com média geral de 10,3 e mediana de 11 anos. Os cães mais afetados foram os sem raça de definida (24/82; 29,2%), Poodles e Yorkshire com 8 cada (9,8%) e Boxer, Labrador e Rottweiler com 5 cada (6,0%). O tumor das células da granulosa (TCG) foi a principal neoplasia observada (31/83; 37,4%), seguida pelo adenocarcinoma papilar (15/83; 18,0%), disgerminoma (11/83; 13,2%), cistoadenoma (6/83; 7,2%), adenoma papilar (6/83; 7,2%), teratoma (4/83; 4,8%), cistoadenocarcinoma (3/83; 3,6%), luteoma (3/83; 3,6%), leiomioma (3/83; 3,6%) e hemangiossarcoma (1/83; 1,2%). A apresentação macroscópica mais comum foi na forma de massas. Essas eram com frequência multinodulares com áreas císticas, ou ocasionalmente sólidas. Tumores brancos entremeados com áreas acastanhadas foram os mais prevalentes. As neoplasias apresentaram diferentes arranjos histológicos, que incluíram cordões, fitas, mantos, feixes, e por vezes aspectos sólidos. A imuno-histoquímica foi realizada com os anticorpos vimentina, inibina, pancitoqueratina, enolase, SALL4, desmina, actina de músculo liso e fator de von Willebrand para descrever o perfil de imunomarcagem das neoplasias ovarianas. Os achados desse estudo reforçam a frequência e importância das neoplasias ovarianas em cadelas. Ainda espera-se que esse trabalho facilite o diagnóstico anatomopatológico dessas neoplasias nessa espécie, o qual é ponto fundamental na escolha da melhor terapia para cada paciente.

Palavras-chave: cão, neoplasmas, ovário, sistema reprodutor feminino, tumor das células da granulosa.

ABSTRACT

Ovarian neoplasms are uncommon in bitches. In the current literature, there are few works on this subject, mainly in the form of case reports, therefore, the objective of this study was to determine the frequency of primary ovarian neoplasms in bitches and describe the epidemiological, anatomopathological and immunohistochemical aspects. For this, the biopsy examination files from the Setor de Patologia Veterinária of the Federal University of Rio Grande do Sul were reviewed between January 2011 and December 2021 and the blocks were retrieved and used in the making of new histological and immunohistochemistry slides. . In the analyzed period, 82 animals were found, totaling 83 diagnoses of primary ovarian neoplasms. The age range ranged from two to 17 years with a general mean of 10.3 and a median of 11 years. The most affected dogs were mixed breed dogs (24/82; 29.2%), Poodles and Yorkshire with 8 each (9.8%) and Boxer, Labrador and Rottweiler with 5 each (6.0%). Granulosa cell tumor (GCT) was the main neoplasm observed (31/83; 37.4%), followed by papillary adenocarcinoma (15/83; 18.0%), dysgerminoma (11/83; 13.2%), cystadenoma (6/83; 7.2%), papillary adenoma (6/83; 7.2%), teratoma (4/83; 4.8%), cystadenocarcinoma (3/83, 3.6%), luteoma (3/83; 3.6%), leiomyoma (3/83; 3.6%) and hemangiosarcoma (1/83; 1.2%). The most common macroscopic presentation was in the form of masses. These were often multinodular with cystic areas, or occasionally solid. White tumors interspersed with brownish areas were the most prevalent. The neoplasms presented different histological arrangements, which included cords, ribbons, mantles, bundles, and sometimes solid aspects. Immunohistochemistry was performed with vimentin, inhibin, pancytokeratin, enolase, SALL4, desmin, smooth muscle actin and von Willebrand factor antibodies to describe the immunostaining profile of ovarian neoplasms. The findings of this study reinforce the frequency and importance of ovarian neoplasms in bitches. It is still expected that this work will facilitate the anatomopathological diagnosis of these neoplasms in this species, which is a fundamental point in choosing the best therapy for each patient.

Keywords: Tumors, ovary, granulosa cell tumor, papillary adenocarcinoma, and dysgerminoma.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. ARTIGO	12
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
REFERÊNCIAS	44

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias são uma importante causa de morte e eutanásia nos caninos, principalmente em cães mais idosos, em diferentes regiões do Brasil (FIGHERA *et al.* 2008; BATISTA *et al.* 2016; FREITAS 2019). Provavelmente essa alta frequência advém do aumento da longevidade da espécie nos últimos anos, nos quais houve vários avanços na área de medicina veterinária, incluindo uma evolução da medicina veterinária preventiva, alimentações mais balanceadas, além de métodos de diagnósticos mais precisos e protocolos terapêuticos mais específicos e eficazes (De NARDI *et al.*, 2002).

As neoplasias ovarianas possuem uma prevalência variável entre os animais domésticos, acometendo principalmente vacas, éguas e cadelas (SANTOS *et al.* 2011). Segundo Morris e Dobson (2001), de todas as neoplasias em cadelas, as ovarianas representam 1,2%. É possível que esse percentual relativamente baixo seja atribuído, em parte, ao aumento das ovário-histerectomias (OSH) precoce em cadelas, como método de controle de natalidade e prevenção do desenvolvimento das neoplasias mamárias e ovarianas na espécie (DALECK *et al.* 2016; FÉLIX *et al.*, 2016).

As neoplasias ovarianas podem ser de diferentes origens embrionárias, como das células epiteliais, células germinativas e células dos cordões sexuais (FOSTER 2009; AGNEW; MACLACHLAN 2017). O mais comum em cadelas é a ocorrência de neoplasias epiteliais, como os adenomas, cistoadenomas papilares, adenocarcinomas e carcinomas papilares, além do tumor das células da granulosa que tem sua origem nos cordões sexuais (PATNAIK; GREENLEE 1987; FOSTER 2009; SANTOS *et al.* 2011; AGNEW; MACLACHLAN 2017). Ainda podem ser diagnosticados como primário de ovário luteoma, tecoma, androblastoma, disgerminoma, teratoma e gonadoblastoma (ANTUOFERMO, E. *et al.* 2009; AGNEW; MACLACHLAN 2017; FLORES, A. R. *et al.* 2019).

Na literatura, há poucos dados sobre a epidemiologia das neoplasias ovarianas em cadelas. Os dados em relação à idade e raça mais acometidas variam bastante entre os relatos de caso, principalmente pela variação nos fatores epidemiológicos de cada tumor. Teratomas, por exemplo, acometem animais mais jovens e os tumores epiteliais cadelas mais idosas (FOSTER 2009; SANTOS *et al.* 2011). Os sinais clínicos na maioria das vezes são inespecíficos, e incluem anorexia, ascite e dor à palpação. Normalmente, estão relacionados ao tamanho dos tumores. No tumor de células da granulosa, é possível observar sinais mais escos, que compõem a síndrome da dominância estrogênica, podendo este causar estro ou diestro

prolongado ou ainda piometra decorrente da maior produção de progesterona (SANTOS *et al.* 2011; FÉLIX *et al.*, 2016).

Macroscopicamente, as neoplasias ovarianas em cadelas podem variar conforme a origem. As derivadas das células epiteliais normalmente são bilaterais, com superfícies irregulares e aspecto cístico ou multinodular, que ao corte pode ter inúmeras áreas císticas com conteúdo fluído amarelado até marrom, entremeados a áreas mais sólidas. Os carcinomas podem ter uma aparência mais proliferativa com aspecto de couve-flor na superfície ovariana, podendo envolver as estruturas adjacentes, além de causar metástase por implantação (AGNEW; MACLACHLAN 2017). As neoplasias derivadas dos cordões sexuais, como o tumor de células da granulosa, normalmente são unilaterais com uma superfície lisa ou multinodular que ao corte pode conter áreas císticas com conteúdo amarelo avermelhado ou áreas sólidas, além de áreas de necrose e hemorragia (AGNEW; MACLACHLAN 2017). Já os tecomas e os luteomas são mais raros de ocorrer em caninos, mas também formam massas solitárias unilaterais. Nas neoplasias derivadas das células germinativas, ocorre a formação de massas únicas sólidas unilaterais ou com algumas áreas císticas. Nos teratomas o tecido neoplásico mais comum de se observar é pele com pelos (AGNEW; MACLACHLAN 2017, FOSTER 2009).

Os aspectos histológicos das neoplasias ovarianas em cadelas também variam conforme a origem, sendo os adenomas e adenocarcinomas caracterizados por cavitações císticas com projeções papilares no lúmen. Na subclassificação papilar, há uma ou mais camadas de células epiteliais colunares a cuboide, podendo ser ciliadas ou não, com estroma de tecido conjuntivo formando estruturas papilíferas. Nos císticos, há maior formação de áreas císticas, com uma camada ou mais de epitélio simples, com conteúdo proteico no lúmen (AGNEW; MACLACHLAN 2017). O tumor das células da granulosa possui as células variando de redondas a alongadas, arranjadas em paliçadas e formam ninhos ou cordão sendo sustentadas por um fino estroma fibrovascular. Em algumas lesões estão presentes os corpos de Call-Exner, que são células neoplásicas radiais sobre um centro de depósito de material proteico eosinofílico (SANTOS *et al.* 2011). O tecoma possui uma população de células fusiformes formando uma neoplasia sólida e firme. Eles são difíceis de serem diferenciados de outras neoplasias mesenquimais pela histopatologia, como o fibrossarcoma e o leiomiossarcoma, sendo necessário o uso de técnicas histoquímicas ou de imuno-histoquímica (SANTOS *et al.* 2011; AGNEW; MACLACHLAN 2017). Já os luteomas são formados por células luteínicas que são poligonais e que possuem um abundante citoplasma eosinofílico granular com vacúolos lipídicos (FOSTER 2009; SANTOS *et al.* 2011; AGNEW; MACLACHLAN 2017). Os

disgerminomas possuem células grande e poliédricas, lembrando células germinativas, arranjadas em cordões e ninhos sustentadas por fino estroma fibrovascular. Os teratomas diferenciam-se em componentes bem diferenciados como pele e anexos, cartilagem, ossos, medula óssea, dente, tecido nervoso, tecido adiposo entre outros (SANTOS *et al.* 2011).

Estudos sistemáticos acerca das neoplasias ovarianas em cadelas são escassos na literatura portanto, este trabalho teve por objetivo determinar a frequência dessas neoplasias primárias em cadelas e descrever os aspectos epidemiológicos, patológicos e imuno-histoquímicos.

2. ARTIGO

Nesse item é apresentado o artigo intitulado “**Pathological and immunohistochemical aspects of ovarian neoplasms in bitches**”, o qual foi redigido segundo as normas do periódico *Journal of Comparative Pathology* para ser submetido após as correções da banca.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho descreveu características patológicas e imuno-histoquímicas de neoplasias ovarianas em cadelas diagnosticadas no Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a partir de um estudo retrospectivo de 10 anos.

O tumor das células da granulosa foi a principal neoplasia ovariana observada, seguida pelo adenocarcinoma papilar e disgerminoma. Ainda foi observado alguns casos de cistoadenoma, adenoma papilar, cistoadenocarcinoma, teratoma, luteoma, leiomioma e hemangiossarcoma, que devem ser considerados nos diagnósticos diferenciais de neoplasias ovarianas.

Macroscopicamente, os ovários frequentemente possuíam áreas nodulares com superfícies irregulares e áreas císticas de tamanhos variados descritos principalmente nos TCG e nas neoplasias epiteliais. Um padrão mais sólido, com consistência firme e áreas branca entremeadas a áreas vermelhas ou acastanhadas foram observados nos disgerminomas e luteomas e com menos frequência nos TCG e nos neoplasmas epiteliais.

Histologicamente, as neoplasias ovarianas seguiram os padrões microscópicos já descritos na literatura. Os TCG comumente apresentaram a formação de corpos de Call-Exner, sendo uma característica importante para o diagnóstico. Nas neoplasias epiteliais o padrão mais observado foi o papilar com a formação de cistos e nos disgerminomas o arranjo das células em mantos formando cordões e ninhos foi o mais prevalente.

A IHQ foi importante para a diferenciação das neoplasias, sendo a inibina, em conjunto com a vimentina, pancitoqueratina, SALL4, e actina de músculo liso os anticorpos utilizados para classificação das neoplasias ovarianas.

Os achados desse estudo reforçam que neoplasias ovarianas devem ser consideradas como um diagnóstico diferencial em cadelas adultas/idosas. Este trabalho auxilia para melhorar o conhecimento das neoplasias ovarianas em cadelas, o qual é fundamental para um diagnóstico correto e escolha adequada do tratamento, contribuindo para uma melhoria no prognóstico de cada paciente.

REFERÊNCIAS

- AGNEW, D. W.; MACLACHLAN, J. N. Tumors of the Genital Systems In: MEUTEN, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 5th ed. Wiley Blackwell, Ames, 2017. v. 1, Cap.16 p. 689-722.
- ANTUOFERMO, E. *et al.* Bilateral ovarian malignant mixed Müllerian tumor in a dog. **Veterinary pathology**, v. 46, n. 3, p. 453-456, 2009.
- BATISTA, E. K. F. *et al.* Estudo retrospectivo de diagnósticos post-mortem de cães e gatos necropsiados no Setor de Patologia Animal da Universidade Federal do Piauí, Brasil de 2009 a 2014. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 88-96, 2016.
- DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; SOUZA, F. F.; MARTINS, M. I. M. Neoplasias do sistema reprodutivo feminino. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. v. 1, cap. 43, p. 497-812.
- DE NARDI, A. B. *et al.* Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba v.7, n. 2, p.15-26, 2002.
- FÉLIX, P. G. *et al.* Tumor de células da granulosa em cadela: Relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 13, n. 3, p. 97-97, 2016.
- FIGHERA, R. A. *et al.* Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental RioGrandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 4, p. 223-230, 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2008000400005>.
- FLORES, A. R. *et al.* Canine ovarian gonadoblastoma with dysgerminoma overgrowth: a case study and literature review. **Journal of Ovarian Research**, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2019.
- FOSTER, R. A. Sistema Reprodutivo da Fêmea In: MCGAVIN M.D.; ZACHARY J.F. (Ed); **Bases da Patologia em Veterinária** 4º Ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2009. v. 1, cap. 18 p. 1263 - 1315.
- FREITAS, J. L. **Causas de morte e razões de eutanásia em 1.355 cães: estudo retrospectivo (2005-2017)**. 2019. 74 f. Dissertação (Mestre em Ciência Animal nos Trópicos) - Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.
- MORRIS, J.; DOBSON, J. Genital Tract. In: MORRIS, J.; DOBSON, J. **Small Animal Oncology** 1ºEd. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2001. v. 1, cap. 11 p.166-183.
- PATNAIK, A. K.; GREENLEE, P. G. Canine ovarian neoplasms: a clinicopathologic study of 71 cases, including histology of 12 granulosa cell tumors. **Veterinary Pathology**. v.24, pg 509-514, 1987.

SANTOS, R. L.; NASCIMENTO, E. F.; EDWARDS, J. F. Sistema reprodutivo feminino. In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2011. v. 1, Cap. 14 p. 1206-1301.