

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

HEMANGIOSSARCOMA EM LÍNGUA DE GATO – RELATO DE CASO

CALVIN BRAGA GNOATTO

**PORTO ALEGRE
2019/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

HEMANGIOSSARCOMA EM LÍNGUA DE GATO – RELATO DE CASO

Autor: Calvin Braga Gnoatto

**Trabalho de Conclusão de curso
apresentado à Banca Examinadora, como
requisito parcial para a obtenção da
graduação em Medicina Veterinária.**

**Orientador: Prof. Dr. Emerson Antonio
Contesini**

**Coorientador: Prof. Dr. Saulo Petinatti
Pavarini**

PORTO ALEGRE

2019/1

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe por todo carinho, amor e força. Obrigado por nunca medir esforços para colocar um sorriso no meu rosto.

Agradeço aos meus amigos por nunca negarem uma palavra de carinho, força e cumplicidade ao longo dessa etapa em minha vida.

Agradeço a todos professores que contribuíram com a minha trajetória acadêmica, especialmente aos professores Emerson Contesini e Saulo Pavarini. Obrigado por esclarecerem tantas dúvidas e serem tão atenciosos e pacientes.

RESUMO

O hemangiossarcoma é um tumor maligno oriundo de células do endotélio vascular, comum em cães e raro em gatos. Entre os métodos de diagnóstico, destacam-se os exames histopatológico e imuno-histoquímico por terem maior acurácia. Relata-se um caso de hemangiossarcoma na língua de um felino, sem raça definida, fêmea, com 12 anos de idade, com histórico de perda de peso, letargia, dificuldade mastigação durante três meses e sangramento oral por dois dias. Ao exame físico, constatou-se sangue na cavidade oral, aumento de volume e enegrecimento da língua. O animal foi internado e o tutor optou por eutanásia. Foram solicitados os exames citológico e histopatológico da língua, os quais constataram uma proliferação neoplásica de células endoteliais expandindo e substituindo a camada muscular da língua, formando estruturas vasculares primitivas, preenchidas por acentuada quantidade de hemácias. O neoplasma apresentou expressão do fator de von Willebrand, vimentina e actina de músculo liso no exame imuno-histoquímico. De acordo com o resultado dos exames citológico, histopatológico e imuno-histoquímico, o animal foi diagnosticado com hemangiossarcoma na língua, demonstrando a importância de incluir o neoplasma como diagnóstico diferencial em casos de neoplasias de língua, apesar de uma afecção pouco comum.

Palavras-chave: Imuno-histoquímico. Histopatológico. Neoplasia maligna.

ABSTRACT

Hemangiosarcoma is a malignant tumour originating from vascular endothelial cells, which is common in dogs and rare in cats. Among the diagnostic tests, histopathological test and immunohistochemical test stand by a greater diagnostic accuracy. Case report of hemangiosarcoma in the tongue of a feline, undefined, female, 12 years old, historical weight loss, lethargy, chewing disability for three months and oral bleeding for two days. On physical examination, it was found in the oral cavity, increased volume and blackening of the tongue. The animal was hospitalized and the guardian opted for euthanasia. Cytological and histopathological examinations of the tongue was done, which proved to be proliferative endothelial cells and replaced the muscular layer of the tongue, forming primitive vascular structures, filled with the largest number of erythrocytes and supported by a discrete fibrovascular stroma, von Willebrand, vimentin and smooth muscle actin without immunohistochemical examination. According to the results of the cytological, histopathological and immunohistochemical examination, the animal was diagnosed with hemangiosarcoma in the tongue, which proves the importance of neoplasia as a differential diagnosis in the processes of tongue neoplasms, even though it is not a common anomaly.

Keywords: *Immunohistochemistry. Histopathology. Malignant neoplasm.*

LISTA DE ABREVIATURAS

HSA	Hemangiossarcoma
HSP	Histopatológico
CAAF	Citologia aspirativa por agulha fina
IHQ	Imuno-histoquímico
LSA	Linfangiossarcoma
HA	Hemangioma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 RELATO DE CASO.....	10
3 DISCUSSÃO.....	12
4 CONCLUSÃO.....	14
REFERÊNCIAS.....	15

1 INTRODUÇÃO

O hemangiossarcoma (HSA) é um neoplasma proveniente de células do endotélio vascular que pode acometer qualquer parte do corpo, seja como neoplasia primária ou metastática (CARLONI *et al.*, 2019). É caracterizado por ser maligno, agressivo (FERRAZ *et al.*, 2008) e ter um prognóstico reservado devido ao seu alto potencial metastático (CARLONI *et al.*, 2019). O HSA apresenta três estágios de classificação em cães. No estágio I, está restringido ao sítio primário; no estágio II, há ruptura do sítio primário ou o linfonodo regional foi atingido; e no estágio III, há formação de metástase (BATSCHINSKI *et al.*, 2018).

Em cães o HSA corresponde a 7% de todos os tumores malignos (SLOAN E RODRIGUEZ, 2018). As raças Pastor Alemão, Golden Retriever e Labrador são mais predispostas a desenvolverem HSA (KONDURI *et al.*, 2019), com maior distribuição em machos do que em fêmeas (CARLONI *et al.*, 2019). Em felinos é incomum e corresponde a 0,5% a 2% de todas neoplasias, com mais relatos em gatos de pelo curto (SMITH, 2003) e com oito a 12,2 anos de idade (ROOF-WAGES *et al.*, 2015), sem predisposição por sexo ou raça (YEE-KA CHENG *et al.*, 2018).

O baço é o sítio primário mais frequente de hemangiossarcoma em cães, e corresponde a 50% a 65% dos casos de HSA. Também é encontrado frequentemente no tecido subcutâneo (13% a 17%), fígado (9%), átrio direito (3% a 25%) e, raramente, em ossos (ALEXANDER *et al.*, 2019). Já o fígado, omento, mesentério e pulmões são normalmente sítios de metástase do HSA (CARLONI *et al.*, 2019). Em gatos, o HSA visceral é encontrado em menor frequência que a forma cutânea e subcutânea, principalmente em órgãos como baço, fígado e intestino (YEE-KA CHENG *et al.*, 2018).

Felinos com HSA podem apresentar massas cutâneas ou subcutâneas com ou sem hemorragia, além de poderem desenvolver ascite em HSA com origem mesentérica devido ao envolvimento dos vasos linfáticos (SMITH, 2003). Os sinais clínicos mais frequentes em HSA visceral em gatos incluem letargia, fraqueza, vômitos, diarreia, inapetência, colapso agudo e morte secundária a hipovolemia por hemorragia (ALEXANDER *et al.*, 2019).

O diagnóstico definitivo é feito pelo exame histopatológico (HSP), já que o resultado da citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) da massa geralmente é ocultado pela contaminação sanguínea. A origem do tumor pode ser confirmada pelo exame imuno-histoquímico (IHQ), através do antígeno relacionado ao fator VIII e ao fator de von Willebrand, em razão de serem altamente específicos para células endoteliais. O CD31 acaba por ser mais adequado para confirmar a origem da célula endotelial vascular, visto que 10% a 20% dos HSAs são negativos para o fator VIII (SMITH, 2003).

O tratamento para HSA canino envolve a excisão da neoplasia juntamente com o emprego da quimioterapia. Estudos mostram que a sobrevida de um cão com HSA esplênico que tenha realizado apenas o tratamento cirúrgico, é de dois a três meses. No entanto, quando se associado à quimioterapia, a sobrevida passa a ser de cinco a sete meses. Existem muitos protocolos de quimioterapia para HSA canino e todos envolvem a doxorrubicina como quimioterápico principal (SLOAN E RODRIGUEZ, 2018). Contudo, devido ao estágio avançado da doença no momento do diagnóstico, as terapias comumente são ineficazes (DOWLING *et al.*, 2019).

O emprego de quimioterapia para o tratamento de HSA felino ainda é pouco estudado, porém protocolos baseados na utilização de doxorrubicina têm sido recomendados nesta espécie, principalmente em casos de HSA visceral (SMITH, 2003). A quimioterapia metronômica com ciclofosfamida oral foi descrita em um caso de HSA abdominal em um felino e resultou em uma sobrevida de 10 meses, sem efeitos colaterais significativos (YEE-KA CHENG *et al.*, 2018).

Por conseguinte, objetivou-se neste relato descrever um caso de hemangiossarcoma em uma língua de um gato, com ênfase no diagnóstico, por se tratar de uma afecção pouco comum nessa espécie.

2 RELATO DE CASO

Um felino, fêmea, sem raça definida, de nove anos de idade, foi atendido com histórico de perda de peso, letargia, dificuldade de mastigação durante três meses e de sangramento oral por dois dias. Ao exame físico geral, a paciente apresentava sangue na cavidade oral, aumento de volume e enegrecimento da língua, mucosas orais e oculares rosadas, desidratação estimada em 7%, temperatura retal 38,8°C e ausculta pulmonar e cardíaca sem alterações.

A partir desses sinais clínicos, o gato foi internado. Foi realizado a CAAF da língua e confeccionadas seis lâminas que foram coradas pela técnica de Wright-Giemsa. Conquanto, foi realizada a eutanásia do animal por opção do tutor. Em seguida, fragmentos da língua do felino foram coletados, fixados em solução de formalina 10% e encaminhados para exame HSP. Após a fixação, os fragmentos foram processados pelos métodos de rotina, cortados para a confecção de lâminas histológicas e corados pela técnica de Hematoxilina e Eosina (HE).

Secções histológicas da língua foram submetidas à técnica de imuno-histoquímica (IHQ) pelo método de polímero universal marcado com peroxidase (MACH 4, Universal HRP-Polymer, Biocare Medical) para vimentina (V9, Zymed), pancitokeratina (AE1/AE3, Dako), fator de von Willebrand (F8/86, Dako) e actina de músculo liso (1A4, Dako). As técnicas foram realizadas em secções histológicas montadas em lâminas positivadas, previamente desparafinadas e hidratadas, e foram incluídos controles positivos previamente testados além de controles negativos. Como cromógeno utilizou-se 3-amino-9-etilcarbazol (AEC, Dako).

Através da CAAF, observou-se moderada quantidade de células fusiformes isoladas ou em agregados em meio a moderada quantidade de eritrócitos, neutrófilos e escassos macrófagos. As células mesenquimais possuíam o citoplasma abundante, alongado a romboide, bem delimitado e basofílico. O núcleo era central, oval, alongado a irregular, com cromatina pontilhada a grumosa e múltiplos nucléolos pouco conspícuos. O pleomorfismo celular e nuclear era moderado. O diagnóstico citológico foi sugestivo de sarcoma.

No exame HSP, observou-se proliferação neoplásica de células endoteliais expandindo e substituindo a camada muscular da língua. As células formavam estruturas vasculares primitivas, preenchidas por acentuada quantidade de hemácias e sustentadas por discreto estroma fibrovascular. Essas células eram fusiformes, por vezes poligonais, com citoplasma escasso e pouco delimitado, núcleo alongado com cromatina pontilhada e nucléolo evidente. Havia moderada anisocitose e anisocariose e raras figuras de mitose por campo de maior aumento (400x). Em meio ao tumor, bem como adjacente a ele, notaram-se áreas multifocais de hemorragia, além de discreto infiltrado inflamatório de neutrófilos. O diagnóstico definitivo foi de hemangiossarcoma de língua.

Houveram marcações positivas no exame IHQ para vimentina, fator de von Willebrand e actina de músculo liso, e marcação negativa para pancitoqueratina.

3 DISCUSSÃO

O hemangiossarcoma é uma neoplasia incomum em gatos, reportado em sítios cutâneos, subcutâneos e viscerais (torácico e abdominal) (CURRAO *et al.*, 2011). No entanto, a cavidade oral é um local raro de aparecimento de neoplasias, incluindo HSA. Apenas 10% das neoplasias felinas são orais, e dessas 60% são carcinoma de células escamosas (PIEGOLS *et al.*, 2018).

O felino desse relato possuía nove anos de idade e apresentava letargia e perda de peso progressiva, corroborando com o que foi descrito em outros estudos que relatam que felinos com idade avançada são os mais acometidos com HSA (ROOF-WAGES *et al.*, 2015) e que pacientes com HSA apresentam sinais clínicos inespecíficos (CULP *et al.*, 2008). Os pacientes com HSA apresentam uma clínica sutil, apesar do começo dos sinais clínicos ser agudo (SMITH, 2003), semelhante ao visto nesse caso, no qual o paciente apresentou dificuldade de mastigação durante três meses e início súbito de sangramento na cavidade oral.

Devido a heterogeneidade das células neoplásicas, o resultado do exame citológico pode ser contestador e os tumores podem ser diagnosticados erroneamente (BERTAZZOLO *et al.*, 2005), além da possibilidade de contaminação sanguínea ocultar a massa e dificultar o diagnóstico em casos de HSA (SMITH, 2003). No entanto, a CAAF da língua da paciente foi útil para sugerir o diagnóstico de sarcoma devido a grande quantidade de células neoplásicas presente na amostra, sendo necessário realizar o exame HSP para descobrir a origem do tecido, por ser mais específico (CHOI, 2019).

O diagnóstico definitivo de HSA no felino desse relato baseou-se nos achados histopatológicos e imuno-histoquímicos. O principal diagnóstico diferencial considerado neste caso foi linfangiossarcoma (LFS), já que HSA e LFS possuem características morfológicas parecidas (CURRAN *et al.*, 2016). Além do LFS, o hemangioma (HA) também deve ser incluído no diagnóstico diferencial, visto que HA e HSA podem ser semelhantes dependendo do estágio de crescimento (PINN *et al.*, 2011). Os LFSs se constituem de células fusiformes com núcleo oval a alongado, semelhante às encontradas no exame HSP da paciente. Contudo, as células neoplásicas de LFSs formam canais vasculares irregulares com raros eritrócitos (THONGTHARB *et al.*, 2015), contrário do observado no exame HSP do felino deste caso, no qual é constatada acentuada quantidade de hemácias no interior das estruturas vasculares. O aparecimento de eritrócitos no interior de canais vasculares tumorais é um indício de que o neoplasma é proveniente de vasos sanguíneos (BERTAZZOLO *et al.*, 2005).

Histologicamente, HA tem pouca ou nenhuma atividade mitótica e é formado por espaços vasculares bem diferenciados. A aparência do exame HSP da paciente foi de HSA, embora houvesse raras figuras de mitose. Acredita-se que o rápido desenvolvimento da massa,

a anisocitose e a anisocariose moderada das células tumorais e a irregularidade dos canais vasculares, são alterações compatíveis com um tumor de origem maligna (PINN *et al.*, 2011).

No exame IHQ, a origem endotelial foi comprovada através da expressão do fator de von-Willebrand (SMITH, 2003). Entretanto, linfangiossarcomas também são de origem endotelial (SUGIYAMA *et al.*, 2007) e podem ter reações positivas para esse fator. É necessário observar a ausência de eritrócitos na neoplasia, o alinhamento das células tumorais e a infiltração de linfócitos no estroma para diferenciar um neoplasma proveniente dos vasos linfáticos de um dos vasos sanguíneos (THONGTHARB *et al.*, 2015). Juntamente a isso, a expressão da actina do músculo liso pelas células endoteliais do exame IHQ da paciente indica a capacidade contrátil dessas células (SABATTINI E BETTINI, 2009). Os vasos linfáticos não possuem músculo liso perivascular (PINN *et al.*, 2011), ou seja, não possuem capacidade de contração, mostrando que a presença da expressão da actina no IHQ da paciente indica que a massa é de origem vascular.

4 CONCLUSÃO

A expressão do fator de von Willebrand e da actina no exame IHQ, juntamente com as alterações encontradas no exame HSP auxiliaram no diagnóstico de uma neoplasia maligna proveniente do endotélio vascular na língua da paciente. Pode-se concluir com o presente relato de caso que o HSA deve ser incluído como diagnóstico diferencial em casos de neoplasias de língua, apesar de incomum em felinos. O exame histopatológico e o exame imuno-histoquímico de neoplasmas são indispensáveis para definir um diagnóstico preciso e, conseqüentemente, o prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, C. K. *et al.* The addition of metronomic chemotherapy does not improve outcome for canine splenic haemangiosarcoma. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 60, n. 1, p. 32-37, Jan. 2019.
- BATSCHINSKI, K. *et al.* Canine visceral hemangiosarcoma treated with surgery alone or surgery and doxorubicin: 37 cases (2005-2014). **The Canadian Veterinary Journal**, Guelph, v. 59, n. 9, p. 967-972, Sep. 2018.
- BERTAZZOLO, W. *et al.* Canine angiosarcoma: cytologic, histologic, and immunohistochemical correlations. **Veterinary Clinical Pathology**, Columbia, v. 34, n. 1, p. 28-34, 2005.
- CARLONI, A. *et al.* Prevalence, distribution, and clinical characteristics of hemangiosarcoma-associated skeletal muscle metastases in 61 dogs: A whole body computed tomographic study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 33, n. 2, p. 812-819, Mar. 2019.
- CHOI, E. W. Deep dermal and subcutaneous canine hemangiosarcoma in the perianal area: diagnosis of perianal mass in a dog. **BMC Veterinary Research**, London, v. 15, n. 1, p. 115, Apr. 2019.
- CULP, W. T. *et al.* Feline visceral hemangiosarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 148-52, 2008 Jan.-Feb. 2008.
- CURRAN, K. M.; HALSEY, C. H.; WORLEY, D. R. Lymphangiosarcoma in 12 dogs: a case series (1998-2013). **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 14, n. 2, p. 181-90, June 2016.
- CURRAO, R. L. *et al.* Mesenteric vascular thrombosis associated with disseminated abdominal visceral hemangiosarcoma in a cat. **Journal of American Animal Hospital Association**, South Bend, v. 47, n. 6, p. e168-72, 2011 Nov.-Dec. 2011.
- DOWLING, M. *et al.* Overexpression of prostate specific membrane antigen by canine hemangiosarcoma cells provides opportunity for the molecular detection of disease burdens within hemorrhagic body cavity effusions. **PloS One**, San Francisco, v. 14, n. 1, p. e0210297, 2019.
- FERRAZ, J. R. D. S. *et al.* Hemangiosarcoma canino: revisão de literatura. **Jornal Brasileiro de Ciência Animal**, v. 1, p. 35-48, 2008.
- KONDURI, V. *et al.* Dendritic cell vaccination plus low-dose doxorubicin for the treatment of spontaneous canine hemangiosarcoma. **Cancer Gene Therapy**, Norwalk, Jan. 2019.
- NÓBREGA, D. F. *et al.* Canine Cutaneous Haemangiosarcoma: Biomarkers and Survival. **Journal of Comparative Pathology**, Liverpool, v. 166, p. 87-96, Jan. 2019.
- PIEGOLS, H. J. *et al.* Investigation of novel chemotherapeutics for feline oral squamous cell carcinoma. **Oncotarget**, Albany, v. 9, n. 69, p. 33098-33109, Sep. 2018.

PINN, T. L. *et al.* Corneal invasion by hemangiosarcoma in a horse. **Veterinary Ophthalmology**, Osney Mead, v. 14, n. 3, p. 200-4, May 2011.

ROOF-WAGES, E. *et al.* Histology and clinical outcome of benign and malignant vascular lesions primary to feline cervical lymph nodes. **Veterinary Pathology**, New York, v. 52, n. 2, p. 331-7, Mar. 2015.

SABATTINI, S.; BETTINI, G. An immunohistochemical analysis of canine haemangioma and haemangiosarcoma. **Journal of Comparative Pathology**, Liverpool, v. 140, n. 2-3, p. 158-68, 2009 Feb.-Apr. 2009.

SLOAN, C. Q.; RODRIGUEZ, C. O. In vitro effects of doxorubicin and tetrathiomolybdate on canine hemangiosarcoma cells. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 79, n. 2, p. 219-225, Feb. 2018.

SMITH, A. N. Hemangiosarcoma in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 33, n. 3, p. 533-52, vi, May 2003.

SUGIYAMA, A. *et al.* Lymphangiosarcoma in a cat. **Journal of Comparative Pathology**, Liverpool, v. 137, n. 2-3, p. 174-8, 2007 Aug.-Oct. 2007.

THONGTHARB, A. *et al.* Lymphangiosarcoma with systemic metastases in a Japanese domestic cat. **The Journal of Veterinary Medicine Science**, Tokyo, v. 77, n. 3, p. 371-4, Mar. 2015.

YEE-KA CHENG, K.; KROCKENBERGER, M.; BENNETT, P. Use of metronomic chemotherapy in the management of a cat with abdominal haemangiosarcoma. **JFMS Open Reports**, London, v. 4, n. 2, p. 2055116918793455, 2018 July-Dec. 2018.