



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

LANNA NETO E SOUZA CID

METÁSTASE LINFÁTICA DE MASTOCITOMA GRAU 1 DE ALTA
INTENSIDADE: RELATO DE CASO

BRASÍLIA
2020

LANNA NETO E SOUZA CID

**METÁSTASE LINFÁTICA DE MASTOCITOMA GRAU 1 DE ALTA
INTENSIDADE: RELATO DE CASO.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro
Universitário de Brasília - UniCEUB, como requisito
para a obtenção do título de Bacharel em Medicina
Veterinária.

Orientadora: Prof^a Dra. Marina Zimmermann

BRASÍLIA
2020

LANNA NETO E SOUZA CID

**METÁSTASE LINFÁTICA DE MASTOCITOMA GRAU 1 DE ALTA
INTENSIDADE: RELATO DE CASO.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro
Universitário de Brasília, como requisito para a obtenção
do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

BRASÍLIA, 14 DE DEZEMBRO DE 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Marina Zimmermann (Orientadora)

Prof^a Luciana Ramalho

Dra. Flávia Façanha Viana

AGRADECIMENTOS

AOS QUE ME APOIARAM E
CONTRIBUÍRAM PARA O MEU
CRESCIMENTO AO LONGO DO CURSO.

*“E não diga que a vitória está perdida
se é de batalhas que se vive a vida”*

Raul Seixas

RESUMO

O trabalho teve como objetivo demonstrar, através de um relato de caso, que mesmo os mastocitomas cutâneos caninos de baixa graduação histopatológica podem apresentar comportamento agressivo, salientando a importância da associação de diversos fatores prognósticos durante a avaliação, a fim de melhor delinear o comportamento biológico do tumor. Para embasar o caso, foi desenvolvida uma breve revisão de literatura acerca das características, classificações e formas de diagnósticos dos mastocitomas. Entre as abordagens utilizadas, destacam-se: o comportamento variável dos mastocitomas, os fatores predisponentes e preditivos e o estadiamento da doença, baseado em exames clínicos, patológicos e de imagem. A evolução do caso relatado evidencia que a avaliação do exame histopatológico de maneira isolada não foi suficiente para tratar a paciente de maneira eficiente, corroborando com a argumentação sobre a importância de se realizar outros exames complementares, além de considerar demais fatores que podem estar associados ao pior prognóstico do tumor.

Palavras-chave: Mastócito. Neoplasia. Estadiamento clínico. Graduação histopatológica. Fatores prognósticos.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 DESENVOLVIMENTO	9
2.1 Revisão de Literatura	9
2.2 Relato de Caso	13
2.3 Discussão	15
3 CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS	19
ANEXO A – Exame Imuno-histoquímico	21
ANEXO B – Exame Histopatológico	22
ANEXO C – Exame Ultrassonográfico	23

1 INTRODUÇÃO

Os mastócitos se originam na medula óssea e, através de fatores quimiotáticos, migram para a pele e mucosas. Possuem grânulos citoplasmáticos, ricos, em sua maioria, em histamina e heparina, desempenhando importante função nos processos inflamatórios, crônicos e alérgicos (SOUZA *et al.*, 2018, DE NARDI *et al.*, 2018). O mastocitoma se desenvolve a partir de uma proliferação exacerbada e anormal dos mastócitos e compreende a neoplasia cutânea que mais acomete cães, representando 16% a 21% de todos os tumores de pele que atingem esta espécie (LONDON; THAMM, 2020). Classificados como tumor de células redondas, por sua morfologia redonda e oval, os mastocitomas, comumente, se localizam na derme e tecido subcutâneo, podendo propagarem-se para outros locais, especialmente fígado e baço, quando potencialmente metastáticos (SILVA *et al.*, 2015; DE NARDI *et al.*, 2018). No quadro de disseminação sistêmica da doença, a presença de células neoplásicas em medula óssea e sangue periférico também podem ser observados (LONDON; THAMM, 2020). Por se assemelharem a outros tumores cutâneos, os mastocitomas podem ser facilmente confundidos e, por este motivo, são considerados como diagnósticos diferenciais dentre as neoplasias cutâneas (SOUZA *et al.*, 2018).

A desgranulação das células tumorais, muito comum na palpação desta neoplasia, está diretamente relacionada ao aparecimento de sinais clínicos, como eritema, edema, ulceração e inchaço, conseqüente da liberação de histamina e heparina. Além disso, ulcerações gastrointestinais também podem ocorrer em conseqüência de uma maior produção de ácido gástrico, provocado pelo aumento dos níveis de histamina no sangue (DE NARDI *et al.*, 2018).

Vários autores relatam que o tumor de mastócitos pode atingir cães de qualquer raça, idade ou sexo, porém há uma maior predisposição de certas raças a desenvolverem esta neoplasia, incluindo o Boxer, Bulldog, Boston Terrier, Labrador e Golden Retriever, Schnauzer, Shar-pei, Beagle e Teckel (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; LONDON; THAMM, 2020). Dentre as raças citadas, há relatos de que o mastocitoma se apresenta de forma menos intensa nos cães da raça Boxer, em contrapartida as raças Shar-pei e Labrador Retriever tendem a desenvolver a forma mais agressiva do tumor (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; LONDON; THAMM, 2020). Os cães de meia idade a idosos (em torno de 8,5 anos), também são afetados com maior frequência (CARVALHO, 2017).

Os mastocitomas costumam apresentar formas variadas e comportamentos imprevisíveis, tornando um desafio a determinação da agressividade destes tumores, e, conseqüentemente, dificultando a definição da terapêutica mais adequada (STREFEZZI, *et al.*, 2010; SOUSZA *et al.*, 2018). O tumor de mastócitos costuma aparecer como nódulos solitários,

sendo as lesões múltiplas mais raras, ocorrendo em 11% a 14% dos casos (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Quanto à localização, os mastocitomas, em cães, podem se desenvolver em vários locais do corpo, no entanto, há maiores relatos de ocorrência em regiões de tronco, perineal e genital (50% dos casos), membros (40% dos casos) e, em menor frequência (10% dos casos), na região de pescoço e cabeça (LONDON; THAMM, 2020).

Vários estudos têm sido desenvolvidos no intuito de prever o comportamento biológico dos mastocitomas caninos. De todos os métodos utilizados para delinear um prognóstico, a classificação histopatológica baseada na morfologia celular como um todo e no índice mitótico, ainda é o método mais utilizado (THAMM *et al.*, 2019; NATIVIDADE *et al.*, 2014). Por motivos de divergência entre os patologistas, principalmente na interpretação dos tumores de grau intermediário, atualmente, preconiza-se a associação de duas metodologias de classificação histopatológica, a de Patnaik *et al.* (1984) que divide os mastocitomas em graus I (baixo), II (intermediário) e III (alto) e a de Kiupel *et al.* (2011) que os classifica em baixo e alto grau (TORTELLY; CARVALHO, SICILIANO, 2000; SILVA *et al.*, 2011; NATIVIDADE *et al.*, 2014).

No geral, a etiologia do mastocitoma canino ainda é incógnita, porém alguns fatores relacionados ao seu aparecimento são citados, dentre eles, inflamações crônicas, aplicação tópica de substâncias carcinogênicas, infecções virais, polimorfismos genéticos, fatores hereditários e desregulação do fator de crescimento angiogênico (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Pesquisas recentes, no entanto, têm associado o desenvolvimento deste tumor a uma coleção de mutações no gene *c-kit*, principalmente nos mastocitomas mais agressivos (FLORES *et al.*, 2016; DE NARDI *et al.*, 2018). Estudos envolvendo a localização da expressão da proteína KIT e as mutações no gene *c-kit* (gene responsável por codificar a proteína tirosina quinase – KIT) tem mostrado resultados promissores no sentido de melhor delinear o comportamento dos tumores cutâneos de mastócitos, possibilitando uma melhor abordagem terapêutica (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

O foco deste trabalho são os mastocitomas de baixo grau que fogem à regra, ou seja, aqueles que se manifestam de forma agressiva apesar de uma característica histopatológica aparentemente mais bem diferenciada. Para este fim, destaca-se a importância de uma avaliação mais criteriosa com base na associação de dados disponíveis, favoráveis à interpretação do comportamento destes tumores, entre eles, localização, estadiamento oncológico, predisposição racial, característica da lesão, exames de imagem, acometimento de linfonodos presença de síndromes paraneoplásicas, graduação histopatológica e imunoistoquímica, entre outros, descritos a seguir.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Revisão de Literatura

A avaliação de um paciente oncológico se inicia com a realização de um exame físico completo, com atenção especial à palpação dos linfonodos e avaliação do nódulo ou lesão em questão (SOUZA *et al.*, 2018). Tal avaliação irá delinear o início do estadiamento clínico, ou seja, o grau de extensão da doença, baseado no Sistema TNM (do inglês, *Tumors, Nodes and Metastasis*) preconizado pela Organização Mundial de Saúde – OMS (SOUZA *et al.*, 2018). Este sistema de estadiamento considera as características do tumor primário (localização, aderência, ulceração, tamanho e conformação), acometimento dos linfonodos (se regionais ou distantes) e presença ou ausência de macrometástase à distância (BATSCHINSKI; TEDARDI, 2016; SOUZA *et al.*, 2018). De acordo com o descrito em Consenso por De Nardi *et al.* (2018), para determinar o estágio da doença, os parâmetros acima referidos são graduados e agrupados como definidos, na tabela a seguir:

Tabela 1 – Sistema de Estadiamento Clínico para Mastocitoma Canino.

Estágio	Descrição
I	Nódulo único, < 3 cm, bem circunscrito, sem acometimento de linfonodo regional e ausência de sinais de metástase à distância.
II	Mais de um nódulo, < 3 cm, com distância interlesional > 10 cm, bem circunscrito, sem acometimento de linfonodo regional e ausência de evidências de metástase à distância.
III	Um ou mais nódulos, > 3 cm, com distância interlesional < 10 cm, mal circunscrito ou ulcerado, sem acometimento de linfonodo regional e ausência de metástase à distância.
IV	Qualquer tipo de lesão com acometimento de linfonodo regional
V	Qualquer tipo de lesão com presença de metástase à distância, podendo ou não ter acometimento de linfonodo regional.

FONTE: Tabela adaptada de DE NARDI *et al.* (2018).

Os tumores de melhor prognóstico, classificados como bem diferenciados, costumam ser pequenos (< 3 cm), bem circunscritos e de crescimento lento. Já as células neoplásicas com potencial de malignidade (pouco diferenciadas ou indiferenciadas) apresentam crescimento

rápido, atingindo tamanhos consideráveis e com tendência a ulcerarem (SILVA *et al.*, 2015; THAMM *et al.*, 2019; LONDON; THAMM, 2020). Segundo London e Thamm (2020), os animais que adquirem a forma sistêmica da doença, apresentam infiltração nos linfonodos, o que configura característica metastática.

Os linfonodos centros imunológicos que auxiliam no combate a infecções e são responsáveis pela drenagem de substâncias nocivas em determinada região, no entanto, pesquisadores descobriram que nenhum tumor apresentou metástase à distância sem antes mostrar metástase em linfonodo sentinela, motivo pelo qual, sugerem que os linfonodos sentinelas estejam sempre na avaliação dos mastocitomas, devendo ser puncionados sempre que possível ou realizada a linfadenectomia (DE NARDI *et al.*, 2018).

Para efeito de diagnóstico, a citologia por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e a histopatologia são os métodos mais considerados (SILVA *et al.*, 2011). A citologia configura um exame de triagem e é recorrida como primeira opção, via de regra, pois sua técnica é menos invasiva, com resultados rápidos e pode oferecer um diagnóstico precoce, além de auxiliar a definição da margem cirúrgica, quando previamente realizada (TORTELLY; CARVALHO; SICILIANO, 2000; BRAZ, 2016; SOUZA *et al.*, 2018). Como os mastocitomas se diferenciam pela presença de grânulos em seu citoplasma, há uma boa chance de que as células neoplásicas sejam identificadas neste exame, principalmente aquelas bem ou moderadamente diferenciadas (DE NARDI *et al.*, 2018). Já os mastocitomas de grau III, caracteristicamente anaplásicos, são mais difíceis de serem detectados na citologia, pois muitos já perderam parte de seus grânulos (LAVALLE *et al.*, 2003). O exame histopatológico estabelece o prognóstico da doença, à medida que avalia as células organizadas no arcabouço tecidual, sendo considerado um exame confirmatório, na maioria das vezes. (SOUZA *et al.*, 2018).

De acordo com método proposto por Patnaik *et al.* (1984), os mastocitomas são classificados em graus I, II e III. Tal graduação é baseada em fatores como celularidade, morfologia celular, índice mitótico, definição do limite citoplasmático, tamanhos dos núcleos e presença de grânulos citoplasmáticos (SILVA *et al.*, 2011; DE NARDI *et al.*, 2018; LONDON; THAMM, 2020). Nos mastocitomas de grau I a lesão está confinada à derme, o limite citoplasmático é bem definido, os núcleos são arredondados, há presença de grânulos no citoplasma e as figuras de mitose são raras ou ausentes. O grau II é caracterizado pela presença moderada de células pleomórficas, os grânulos intracitoplasmáticos apresentam variação de tamanho e as figuras mitóticas são pouco frequentes, podendo variar de zero a duas por campo. O grau III, por sua vez, é marcado por núcleos de tamanhos irregulares, limite citoplasmático indiferenciado, grânulos escassos, podem conter de três a seis figuras de mitose e as células

neoplásicas são mais infiltrativas, atingindo ou substituindo o tecido da derme profunda e subcutâneo (SILVA *et al.*, 2011; DE NARDI *et al.*, 2018). Estes mesmos autores realizaram um estudo para associar a graduação histopatológica ao tempo de sobrevivência e, de acordo com o resultado, o tempo médio de sobrevivência em 94% dos cães com mastocitoma grau I foi de 1.500 dias. A porcentagem de cães classificados como grau II que sobreviveram pelo mesmo tempo caiu para 56% e os de grau III para 6% apenas (PATNAIK *et al.*, 1984; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; DE NARDI *et al.*, 2018).

Embora o sistema de graduação histopatológica proposto por Patnaik *et al.* (1984) seja o mais utilizado na determinação do prognóstico do paciente, são frequentes as discordâncias entre os patologistas, haja visto que a classificação do tumor em graus baseia-se em critérios subjetivos. A classificação em grau II é a que mais gera divergência de opiniões, devido, principalmente, às características de diferenciação intermediária deste tumor e ao fato de apresentarem maior ocorrência (PATNAIK *et al.*, 1984; SILVA *et al.*, 2011; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; DE NARDI *et al.*, 2018).

No intuito de dirimir as divergências de interpretação e melhor padronizar a graduação histopatológica, Kiupel *et al.* (2011) propõe uma nova classificação, na qual os mastocitomas são divididos em dois grupos: os de baixo e os de alto grau de malignidade. De acordo com a proposta dos autores, por esta classificação, entende-se por mastocitoma de alto grau, aquele que apresenta pelo menos uma das seguintes características (todas analisadas em dez campos de grande aumento): no mínimo sete figuras de mitose, três núcleos pleomórficos, pelo menos três células com mais de dois núcleos ou 10% das células apresentando variação em pelo menos o dobro do volume do diâmetro nuclear (NATIVIDADE *et al.*, 2014; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; DE NARDI *et al.*, 2018). Diante da concordância dos patologistas frente a esta nova proposição, o Consenso Brasileiro sobre Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico de Mastocitoma Canino Cutâneo, escrito por De Nardi *et al.* (2018) propõe que esta neoplasia seja classificada baseada em ambos os sistemas de graduação histopatológica, o defendido por Patnaik *et al.* (1984) e proposto por Kiupel *et al.* (2011).

Dentre os índices considerados na graduação do tumor, o índice mitótico (IM), por si só, é considerado um fator prognóstico independente, desta forma, uma alta taxa de proliferação celular já é indicativo de pior prognóstico (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Os valores de corte para o número de figuras mitóticas podem seguir duas metodologias, a descrita por Romansik *et al.*, (2007), que considera $IM \leq 5$ e $IM > 5$ e a descrita por Elston *et al.*, (2009) que divide os pontos de corte em três grupos, $IM = 0$, IM entre 1 e 7 e $IM \geq 7$ (NATIVIDADE *et al.*, 2014; DE NARDI *et al.*, 2018). Os valores mais altos descritos nas duas metodologias

(maiores que 5 ou 7 figuras mitóticas) são pertinentes ao pior prognóstico (NATIVIDADE *et al.*, 2014; DE NARDI *et al.*, 2018). No entanto, a classificação do tumor baseada especificamente no alto índice mitótico, acaba excluindo alguns mastocitomas que podem ter baixo índice proliferativo e ainda assim, apresentar comportamento agressivo (DE NARDI *et al.* 2018).

O grau histopatológico e a atividade mitótica continuam sendo os principais recursos na determinação do comportamento dos mastocitomas cutâneos, no entanto não são definitivos, pois como citado anteriormente, além destes tumores apresentarem comportamento variável, estas classificações baseiam-se na subjetividade do patologista (THAMM *et al.*, 2019). Além das características morfológicas e biológicas do tumor, é importante considerar outros fatores. Tumores que se desenvolvem, por exemplo, em regiões inguinais, perianais, prepuciais, em cavidade oral e digitais costumam apresentar maior agressividade, independente da classificação histopatológica (SILVA *et al.*, 2011). Para melhor auxiliar o prognóstico do paciente, outros métodos têm mostrado eficiência considerável neste delineamento. No entanto, nenhum deles deve ser utilizado de forma isolada, quanto mais parâmetros forem associados para classificar a neoplasia, mais confiável será o diagnóstico e maiores serão as chances de acertar o tratamento (NATIVIDADE *et al.*, 2014; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; LONDON; THAMM, 2020).

Alguns marcadores de proliferação celular capazes de traduzir informações úteis que auxiliam na previsão de como estas neoplasias podem se comportar, podem ser fundamentais, principalmente, quando se trata daquele pequeno grupo de mastocitomas que, apesar de uma característica histopatológica favorável, possam apresentar outros indicadores de agressividade (THAMM *et al.*, 2019).

O perfil gênico do tumor, traçado pelos exames de imuno-histoquímica, tem se mostrado um importante marcador para auxiliar nos diagnósticos diferenciais dos tumores indiferenciados de células redondas, além de proporcionar uma terapia mais eficaz, já que fornecem informações genéticas específicas (SANTOS *et al.*, 2019). Estudos baseados nas técnicas de imuno-histoquímica descobriram que os biomarcadores utilizados nesta metodologia são eficientes para marcar os grânulos das células dos mastocitomas. Dentre os marcadores imunológicos analisados por esta técnica, o Ki-67 e a KIT (proteína quinase receptora) são os que melhor presumem o comportamento agressivo dos mastocitomas (CARVALHO *et al.*, 2017). Atualmente, preconiza-se a utilização de Ki-67 associada à avaliação da expressão do receptor KIT (STREFEZZI *et al.*, 2010; CARVALHO *et al.*, 2017; DE NARDI *et al.*, 2018).

O índice Ki-67 é um marcador de proliferação celular (células em divisão), cuja expressão em mais de 23 células (valor de corte) relaciona-se a tumores recidivantes, metastáticos e com maior potencial de mortalidade (STREFEZZI *et al.*, 2010; CARVALHO *et al.*, 2017; LONDON; THAMM, 2020). Este indicador é expresso durante todo o ciclo celular e possui meia-vida curta, facilitando a positividade das marcações (STREFEZZI *et al.*, 2010).

O receptor tiroquinase (KIT) é frequentemente expresso nos mastocitomas e mantido pelas células neoplásicas, o que auxilia na identificação dos tumores indiferenciados (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Esta proteína foi identificada em três padrões de localização: padrão KIT 1 (somente em membrana), padrão KIT 2 (localização citoplasmática focal) e padrão KIT 3 (localização citoplasmática difusa). Esses padrões de localização foram correlacionados ao grau de agressividade do mastocitoma, onde os tumores de pior prognóstico apresentam a expressão do KIT citoplasmático. Já em células mastocitárias normais ou tumores bem diferenciados, a expressão da KIT se limita à membrana (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; LONDON; THAMM, 2020).

As alterações do protooncogene c-kit compreendem uma das predisposições genéticas mais descritas, sendo identificadas em 25% a 35% dos mastocitomas de grau alto e intermediário (LONDON; THAMM, 2020). O c-kit é o gene responsável por codificar a proteína tirosina quinase, envolvida no processo de crescimento, desgranulação, diferenciação e proliferação celular. Desta forma, mutações neste gene desregulam esta função, desencadeando uma proliferação celular exacerbada. Mutações nos exons 8, 9 e 11 foram encontradas nos mastocitomas, porém, para efeitos de estudos, no Brasil, as alterações no exon 11 são as mais avaliadas para demonstrar o processo de autofosforilação da proteína KIT, associado à estas variações. Ainda, ao correlacionar a presença dessas alterações ao tempo de sobrevida e progressão da doença, estudos demonstram uma maior incidência dessas mutações em mastocitomas de grau superior (indiferenciados), fato que confere valor preditivo a este marcador genético (DE NARDI *et al.*, 2018; THAMM *et al.*, 2019).

No entanto, apesar de fornecer informações objetivas úteis, as mutações genéticas em c-kit ainda não podem ser consideradas um fator prognóstico e preditivo independente (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; THAMM *et al.*, 2019).

2.2 Relato de Caso

Deu entrada no setor de oncologia do Hospital Veterinário Antônio Clemenceau, em Brasília-DF, a paciente Maui, canina, raça bulldog francês, 8 anos de idade, pesando 10,2 kg, com o histórico de remoção de neoplasia em região perianal há 2 meses, sendo esta alteração

observada há mais ou menos quatro meses antes do procedimento cirúrgico citado. Inicialmente, a lesão foi tratada como ferida, com medicamento tópico não descrito, tendo uma melhora inicial e logo em seguida uma piora da lesão. Devido a essa piora, paciente foi submetida a tratamento cirúrgico para remoção da lesão, sem exame prévio de citologia ou exames de imagem, sendo realizados somente exames sanguíneos para risco cirúrgico. O material coletado foi enviado para análise histopatológica. Conforme descrito em laudo, macroscopicamente, o nódulo media 3 cm e encontrava-se ulcerado, microscopicamente, a lesão apresentava ulceração em tecido dérmico, sem invasão do subcutâneo, com nucléolo evidente, citoplasma repleto de grânulos basofílicos em meio a moderada quantidade de eosinófilos. Figuras de mitose frequentes (14 em 10 campos sob aumento de 40x), algumas atípicas. As margens cirúrgicas apresentaram-se livres de células neoplásicas. O diagnóstico foi **mastocitoma grau I de alta intensidade**. Em função deste diagnóstico e tendo realizado a remoção com margem cirúrgica, não houve indicação para tratamento oncológico, porém, após dois meses do procedimento cirúrgico, a paciente apresentou aumento do linfonodo inguinal direito. Foi realizada, então, ultrassonografia abdominal, cujo laudo identificou aumento dos linfonodos inguinal direito e ilíacos, baço aumentado e heterogêneo e parede do estômago espessada. A partir dessas alterações, foi recomendado avaliação oncológica.

Na primeira avaliação oncológica, ao exame físico, paciente apresentava-se clinicamente bem, parâmetros vitais dentro da normalidade, mas com linfonodo inguinal direito firme, aderido, medindo 4,3 cm x 2,1 cm, região levemente hiperêmica e com desconforto à palpação. Desta forma, diante da avaliação do linfonodo, somado ao resultado do histopatológico do tumor perianal e das imagens observadas na ultrassonografia realizada anteriormente, a oncologista chegou ao diagnóstico clínico de Mastocitoma com metástase linfática (inguinal e ilíaco) e esplênica, e devido ao estadiamento (provável estágio IV) da doença, foi indicado tratamento quimioterápico paliativo imediato. O protocolo proposto foi com sulfato de vimblastina, a cada 15 dias/intravenoso, associado com Palladia (fosfato de toceranib), oral administrado toda segunda, quarta e sexta-feira. Conforme protocolo oncológico, a paciente foi acompanhada com exames de sangue, antes de cada sessão de quimioterapia injetável, mantendo-se estável durante todo protocolo inicial proposto, o que tornou viável todas as sessões. Na quarta sessão de quimioterapia foi realizada ultrassonografia abdominal de acompanhamento, onde linfonodos, baço e estômago encontravam-se dentro dos padrões de normalidade. Na oitava sessão, durante a palpação no exame físico, foi observado aumento do linfonodo inguinal. Para confirmação foi solicitado nova ultrassonografia

abdominal, que identificou alteração em linfonodo inguinal, ilíaco e esplênico, caracterizando uma progressão do quadro metastático.

Devido a este quadro de doença progressiva, foi ajustado dose e frequência do tratamento quimioterápico, mantendo a paciente em doença estável por aproximadamente 40 dias. Após este período, a paciente começou a apresentar quadros de leucopenia intensa, inviabilizando as sessões de quimioterapia previstas, sendo o tratamento interrompido. A paciente iniciou uma fase de doença progressiva associada à síndrome paraneoplásica, apresentando sinais de anorexia, febre, apatia e aumento significativo dos linfonodos causando edema de membros. A paciente veio a óbito em fevereiro de 2020, após 7 meses de tratamento quimioterápico.

2.3 Discussão

O caso da cadela Maui é um exemplo prático do quão imprevisível e variável pode ser o comportamento do mastocitoma canino. O caso relatado demonstrou um perfil bem agressivo do mastocitoma grau 1, apesar de não ser uma característica recorrente deste tipo de tumor, o qual, segundo De Nardi *et al.* (2018) apresenta baixo potencial metastático, em geral.

A classificação histopatológica é considerada por London e Thamm (2020) como um dos fatores prognósticos mais consistentes, mas que não prediz isoladamente o comportamento do tumor. Fatores como localização da lesão, predisposição racial, índice mitótico, padrão de marcação kit, velocidade de crescimento tumoral, entre outros, são relevantes no desenvolvimento e no comportamento do tumor e devem ser avaliados em associação ao histopatológico. (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Correlacionando o exposto acima com o caso da paciente Maui, apesar do histopatológico ter mostrado um mastocitoma de grau 1, tal classificação não foi suficiente para determinar o comportamento desta neoplasia.

Na maioria dos casos de mastocitomas de graus baixo e intermediário, a intervenção cirúrgica isolada, realizada com margens seguras, e desde que o prognóstico seja favorável, tem efeito resolutivo, não sendo observado recidiva ou metástase (LONDON; THAMM, 2020). Porém, mesmo diante de um laudo aparentemente favorável, alguns indicadores potenciais de prognóstico negativo, citados por autores como De Nardi *et al.* (2018), Thamm *et al.* (2019) e London e Thamm (2020), podem ser observados e pontuados no relato de caso em questão: a paciente pertence a uma raça predisposta ao desenvolvimento desta neoplasia; a lesão apareceu na região perianal, local em que se relata o desenvolvimento de formas mais agressivas do tumor; o número de figuras mitóticas foi alto, caracterizando alto índice de proliferação celular

e relacionado ao grau histopatológico mais alto; o nódulo estava ulcerado, característica comumente associada a um pior prognóstico.

O diagnóstico de mastocitoma deve envolver uma avaliação mínima, que inclui exames prévios considerados fundamentais para auxiliar o estadiamento clínico da doença, planejar a cirurgia e definir a necessidade ou não de uma terapia associada (DE NARDI *et al.*, 2018). O hemograma completo e perfil bioquímico sérico, a punção por agulha fina (PAAF) de linfonodos regionais e da lesão em questão, a avaliação citopatológica da medula óssea quando possível e a ultrassonografia abdominal ou tomografia computadorizada são os principais testes de diagnósticos pré-operatórios capazes de sugerir se há ou não envolvimento sistêmico (SOUZA *et al.*, 2018). A tomografia computadorizada tem grande importância no planejamento de margens cirúrgicas, à medida que traz a delimitação do tumor em suas imagens (LORIGADOS, 2013). Porém, por se tratar de um exame mais oneroso, há uma maior resistência por parte dos tutores, sendo realizado com menor frequência na rotina clínica.

De acordo com o observado no caso relatado, a conduta se limitou ao procedimento cirúrgico, baseando-se apenas no resultado do exame histopatológico e do hemograma. Não foram realizados os exames de citologia e de imagem antes da cirurgia. Apesar da região perianal não ser um local favorável a punção, há indicação em casos de suspeita de mastocitomas, por se tratar de uma neoplasia de rápida evolução. A possível existência de metástase linfática ou alteração em tecido esplênico, paralelamente ao surgimento da lesão inicial, traz à discussão a importância da ultrassonografia neste primeiro momento, tendo em vista a grande chance dessas alterações serem identificadas no referido exame, fato este que poderia redirecionar a abordagem do tratamento, optando-se por uma terapia mais agressiva de imediato. Além disso, a alteração em parede de estômago, observada no primeiro exame ultrassonográfico, realizado após paciente apresentar aumento de linfonodo, pode ter relação com a histamina liberada pelo tumor. Da mesma forma, o relato inicial de uma melhora da lesão, seguida de uma piora também pode estar associada a outra substância liberada pelo tumor, a heparina, a qual interfere no processo de cicatrização. Muitas vezes, esses quadros podem evoluir para uma gastrite ulcerativa ou até perfurativa (DE NARDI *et al.*, 2018; LONDON; THAMM, 2020).

Quando se trata de um paciente com doença oncológica, o estadiamento da doença é de extrema importância, haja visto a possibilidade de se determinar o grau de acometimento da mesma, com o intuito de melhor direcionar o olhar do profissional na avaliação do tumor e na seleção da terapêutica. Para que esse delineamento ocorra de forma mais eficiente, o estadiamento pode começar a ser traçado desde o início, ou seja, no momento do exame físico

em associação aos exames complementares. Posteriormente, essas primeiras informações serão complementadas pelo exame histopatológico, que irá determinar a extensão da doença com mais precisão. No entanto, devido à complexidade desta neoplasia, a classificação do estágio da doença, no momento do exame clínico e após o resultado do exame patológico, nem sempre irá coincidir (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). O estadiamento tumoral da paciente em questão reflete um estágio mais avançado da doença, ainda que o tumor tenha obtido baixa graduação histopatológica. O histórico de metástase linfática posterior à cirurgia e a presença de fatores, anteriormente expostos, correlacionados a um comportamento mais agressivo do tumor, caracterizam um perfil que pode ser enquadrado no estágio IV da doença. Tal classificação baseia-se no sistema de estadiamento clínico para mastocitoma, citado por De Nardi *et al.* (2018), ilustrado em tabela apresentada na seção de revisão de literatura.

A fim de complementar o trabalho, foi solicitado, com autorização da tutora, o envio do bloco de parafina com a peça excisada para o exame de imunoistoquímica, cuja conclusão do laudo foi de **mastocitoma com padrão KIT 2 e baixo índice proliferativo**. O diagnóstico do laboratório para o qual o material foi enviado baseou-se nos anticorpos CD117 (proteína tirosina quinase c-kit), Triptase (protease de mastócitos) e no ki67 (antígeno de proliferação celular). De acordo com o laudo, foram observados os seguintes achados: expressão da proteína KIT com marcação citoplasmática focal perinuclear associada à perda de marcação membranosa nas células neoplásicas; triptase positivo para células neoplásicas, o que indica processo de neovascularização presente nestas células; positividade nuclear para ki67 menor que 23 células neoplásicas. De acordo com De Nardi *et al.* (2018), a marcação para ki67 inferior a 23 células caracteriza baixo risco de recidiva ou metástase. Porém, conforme descrito por London e Thamm (2020), o padrão Kit 2, evidenciado no mesmo exame, marcado pela expressão citoplasmática da KIT, está relacionado a um perfil mais agressivo do mastocitoma, com maior chance de recidiva e metástase.

O referido exame não traz um perfil tão agressivo, porém um de seus marcadores demonstra um fator de risco. Além disso, o baixo índice proliferativo indicado nesta imuno-histoquímica choca com o alto valor de figuras mitóticas observadas no exame histopatológico, o que corrobora com a subjetividade do exame classificatório.

Este exame foi realizado apenas com o intuito de complementar o trabalho, visando comparação com o exame histopatológico. Entretanto, poderia ter sido recorrido como uma ferramenta a mais na avaliação do tumor.

3 CONCLUSÃO

O relato de caso demonstra, na prática, que a classificação histopatológica, apesar de seu valor prognóstico, não prediz o comportamento biológico do tumor. O tumor da paciente Maui integra um pequeno grupo de mastocitomas que, apesar de uma baixa graduação, apresentam comportamento agressivo, ou seja, fogem à regra.

O viés subjetivo do histopatológico traz à tona uma graduação discutível diante dos achados neste exame, e acaba por induzir uma conduta mais comedida por parte do profissional.

Diante deste fato, a importância de seguir um protocolo mínimo de exames, antes de se realizar um procedimento cirúrgico, no intuito de somar resultados. Os exames de triagem e imagem, o estadiamento clínico e patológico da doença e a observância dos demais indicadores de prognóstico negativo, referidos na discussão do trabalho, podem ser cruciais na avaliação da doença, interferindo diretamente na forma como o caso será conduzido.

Em suma, o estudo traz em voga, a importância de reunir e associar o máximo de informações possíveis quando se trata de um diagnóstico de mastocitoma, independente de sua classificação, a fim de reduzir as chances de erro e garantir um tratamento mais assertivo.

REFERÊNCIAS

- BATSCHINSKI, Karen; TEDARDI, Vannucci. Estadiamento Clínico das Neoplasias. In: DALECK, Carlos Roberto; DE NARDI, Andriago Barboza. *Oncologia em Cães e Gatos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 98-111.
- BRAZ, Paulo H. *et al.* Comparação entre a citopatologia por biópsia com agulha fina e a histopatologia no diagnóstico das neoplasias cutâneas e subcutâneas de cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Campo Grande, MS, v. 36. n. 3, p. 197-203, mar. 2016.
- CARVALHO, Anna Paula M. *et al.* Comparação de duas classificações histopatológicas com o padrão de imuno-marcação para KIT, a avaliação da proliferação celular e com a presença de mutações no c-KIT de mastocitomas cutâneos caninos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Campos dos Goytacazes, RJ, v. 37. n. 4, p. 359-367, abr. 2017.
- DALECK, Carlos Roberto; ROCHA, Noeme Sousa; FERREIRA, Marília Gabriele P. A. Mastocitoma. In: DALECK, Carlos Roberto; DE NARDI, Andriago Barboza. *Oncologia em Cães e Gatos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 955-971.
- DE NARDI, Andriago B. *et al.* Brazilian consensus for the diagnosis, treatment and prognosis of cutaneous mast cell tumors in dogs. *Investigação*, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 01-15, 2018.
- ELSTON Lilian.B. *et al.* The importance of the mitotic index as a prognostic factor for survival of canine cutaneous mast cell tumors: a validation study. *Veterinary Pathology*, v. 46, n. 2, p. 362-364, mar. 2009.
- FLORES, Mariana Martins. *et al.* Ancillary techniques on the evaluation of canine cutaneous mast cell tumors from Brazil. *Ciência Rural*, Santa Maria, RS, v. 46, n. 10, p. 1804-1810, out. 2016.
- KIUPEL M. *et al.* Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*, Lansing, MI, v. 48, n. 1, p. 147-155, jan. 2011.
- LAVALLE, G. E. *et al.* Punção aspirativa por agulha fina para diagnóstico de mastocitoma em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Belo Horizonte, v. 55, n. 4, ago. 2003.
- LONDON, Cheryl A.; THAMM, Douglas H. Mast Cell Tumors. In: VAIL, David M.; THAM, Douglas H; LIPTAK, Julius M. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. p. 382-403.
- LORIGADOS, Carla A. B. *et al.* Tomografia computadorizada de mastocitomas em cães: avaliação pré e pós-tratamento quimioterápico. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, São Paulo, SP, v. 33, n. 11, p. 1349-1356, 2013.
- NATIVIDADE, F. S. *et al.* Análise de sobrevida e fatores prognósticos de cães com mastocitoma cutâneo. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Brasília, DF, v. 39, n. 9, p. 874-884, 2014.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Morphologic Grading and Survival Time in 83 Dogs. *Veterinary Pathology*, New York, v. 21, p. 469-474, 1984.

ROMANSIK, E.M. *et al.* Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, Columbus, OH, v. 44, n. 3, p. 335-341, mai. 2007.

SANTOS, Alex. *et al.* Use of different fixation times and application of two immunohistochemical methods for detection of KIT and Ki67 proteins in canine cutaneous mast cell tumors. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Santa Maria, RS, v. 39, n. 1, p. 52-60, jan. 2019.

SILVA, Ana Letícia D. A. *et al.* Grau de malignidade do mastocitoma cutâneo canino quanto à localização segundo as classificações de Patnaik et al. (1984) e Kiupel et al. (2011). *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, Uberlândia, MG, v. 21, n. 3, p. 183-187, set. 2014.

SOUZA, Ana Carolina F. *et al.* Mastocitoma cutâneo canino: estudo retrospectivo dos casos atendidos pelo serviço de oncologia do hospital Veterinário da FCAV-Unesp, Campus Jaboticabal, de 2005 a 2015. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Jaboticabal, SP, v. 38, n. 9, p. 1808-1817, set. 2018.

STREFEZZI, Ricardo de F. *et al.* Avaliação da proliferação celular como indicador prognóstico para mastocitomas cutâneos caninos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, São Paulo, v. 30, n. 7, p. 559-565, jul. 2010.

THAMM, Douglas H. *et al.* Prognostic and predictive significance of KIT protein expression and c-kit gene mutation in canine cutaneous mast cell tumours: A consensus of the Oncology-Pathology Working Group. *Veterinary and Comparative Oncology*, Colorado, v. 17, p. 451-455, jun. 2019.

TORTELLY, R.; CARVALHO, E.C.Q.; SICILIANO, A. V. Mastocitoma canino: aplicação do escore de Patnaik et al. para o diagnóstico/prognóstico de rotina. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, Niterói, RJ, v. 7, n. 3, p. 159-161, dez. 2000.

ANEXO A – Exame Imuno-histoquímico

Cidade: BRASÍLIA

Estado: DF

PACIENTE: MAUI

Espécie: CANINA

Raça: Bulldog Francês

Idade: 8 Anos

Sexo: FÊMEA

RESUMO DA HISTÓRIA CLÍNICA

PACIENTE FOI OPERADA EM OUTRO ESTABELECIMENTO, FEITO REMOÇÃO DE NEOFORMAÇÃO EM REGIÃO PERIANAL, APÓS UM MÊS DO PROCEDIMENTO PACIENTE APRESENTOU AUMENTO DE VOLUME DO LINFONODO INGUINAL e ILIACO. ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA INDICANDO MASTOCITOMA GRAU 1 DE ALTA INTENSIDADE. Solicitado painel imuno-histoquímico prognóstico para Mastocitoma Cutâneo

MATERIAL RECEBIDO

Recebido 01 cassete com parafina identificado como 4241

Estudo imuno-histoquímico, resultados individuais para os marcadores utilizados estão sumarizados na tabela a seguir:

ANTICORPOS		CLONE	RESULTADO
CD117	proto-oncogene C-KIT ou proteína tirosina quinase c-kit	polioclonal	Expressão da proteína KIT com marcação citoplasmática focal perinuclear associado a perda de marcação membranosa nas células neoplásicas
Triptase	protease de mastócitos	AA1	Positivo nas células neoplásicas
Ki67	antígeno de proliferação celular	MIB-1	Positividade nuclear para Ki67 menor que 23 células neoplásicas, avaliadas em retículo de 10mm x 10mm (1cm2)/400x (Webster et al. 2007).

CONCLUSÃO: MASTOCITOMA COM PADRÃO KIT 2 E BAIXO ÍNDICE PROLIFERATIVO

COMENTÁRIOS

KIT: marcação membranosa (padrão KIT 1), marcação citoplasmática focal perinuclear associado a perda de marcação membranosa (padrão KIT 2), marcação citoplasmática difusa (padrão KIT 3). Padrões 2 e 3 da proteína KIT são associados com aumento do risco de recidiva tumoral e/ou metástase. Mastocitoma cutâneo canino com padrão KIT1, na maioria dos casos, não está associado a prognóstico ruim.

Ki67 (indica células que estão no ciclo celular em preparação para divisão):

Alto risco de recidiva ou metástases em tumores com mais de 23 células positivas analisadas em retículo de 10mm x 10mm (1cm2)/400x (Webster et al. 2007).

REFERÊNCIA

Webster JD, Klupel M, et al. The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol.* 2004.
 Webster JD, et al. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: Associations with c-KIT and its role in prognostication. *Vet Pathol.* 2007.
 Laufer Amorim R, TORRES NETO R, Klupel M. Imuno-histoquímica no diagnóstico oncológico. In: Daleck CR, Nardi A. *Oncologia em cães e gatos.* 2016, p. 133-146.

ANEXO B – Exame Histopatológico

Pág.: 1 / 1

BIOPSIA

Material: peça com formol (10%) Coletado no cliente com entrada no laboratório em: 07/05/2019 18:34 Método: Histopatologia
Valores de Referência

MATERIAL.....: Nódulo cutâneo perianal.

HISTÓRICO FORNECIDO PELO REQUISITANTE: Estava alterado com sangramento. Evolução rápida.

MACROSCOPIA.....: Nódulo cutâneo ulcerado medindo 3cm.

MICROSCOPIA.....: Fragmento de pele ulcerada apresentando a derme, sem invasão do subcutâneo, intensamente infiltrada por mastócitos revelando nucléolo evidente, citoplasma repleto de grânulos basofílicos em perimeio a eosinófilos em quantidade moderada. Figuras de mitose são frequentes (14 em 10 campos sob aumento de 40x), algumas atípicas. As margens cirúrgicas apresentam-se livres de células neoplásicas.

CONCLUSÃO.....: Mastocitoma grau I de alta intensidade.

ANEXO C – Exame Ultrassonográfico

Fígado: topografia habitual, dimensões preservadas, margens finas, superfície regular, parênquima homogêneo, normoecóico. Vasos hepáticos preservados.

Vesícula Biliar: moderadamente repleta, parede fina e margens internas regulares, conteúdo anecóico. Presença de sedimento biliar ecogênico (lama ou barro biliar). Não foram visualizadas imagens sugestivas de cálculos. **(imagens sugestivas de colestase).**

Baco: topografia habitual, dimensões preservadas, contorno definido, margem fina, superfície regular, parênquima discretamente heterogêneo, hiperecóico, apresentando pontos hipoecóicos dispersos pelo parênquima esplênico. Vasos esplênicos preservados. **(hematopoiese extramedular/metástase/neoplasia) (diagnóstico diferencial requer exames complementares).**

Estômago: nos segmentos passíveis de visualização, espessura da parede aumentada, medindo aproximadamente 0,64cm (normal de 0,2cm até 0,5cm), estratificação normal, encontra-se parcialmente distendido por conteúdo luminal gasoso. Peristaltismo evolutivo. **(imagens sugestivas de gastropatia).**

Alças Intestinais: nos segmentos passíveis de visualização, espessura da parede preservada, medindo aproximadamente o duodeno 0,42cm (normal de 0,3cm até 0,5cm), estratificação normal, conteúdo luminal ecogênico (mucoso/gasoso). Peristaltismo evolutivo.

Rim E e D: topografia habitual, arquitetura preservada, dimensões preservadas (plano dorsal), contorno regular, cortical homogênea, ecogenicidade usual (normoecóica). Relação corticomedular preservada. Não foi visualizada imagens compatíveis com cálculos.

Adrenais: formato anatômico preservado, dimensões preservadas, medindo (E: 6,7mm; D: 5,3mm) (altura da margem caudal em plano longitudinal) normoecóica.

Bexiga Urinária: topografia habitual, repleção adequada, parede preservada, apresentando aspecto trilaminar preservado, ecogenicidade mantida, margens internas regulares, conteúdo urinário anecóico e homogêneo. Não há evidência de sedimento urinário ecogênico (debris celulares/cristais). Não foi visualizada imagens compatíveis com cálculos.

Útero e ovários: não foram visualizadas alterações ultrassonográficas em topografia de útero e ovários.

Pâncreas: em topografia de lobo pancreático direito não foram visualizadas alterações ultrassonográficas.

Outros:

Não foram visualizadas alterações ultrassonográficas em topografia de vasos.

Presença de estrutura alongada, heterogênea, hiperecóica, com áreas hipoecóicas, 2,3cmx1,2cm localizado em região hipogástrica em topografia de linfonodo ilíaco medial. **(imagens sugestivas de linfadenomegalia focal).**

Presença de estrutura nodular heterogênea, hipoecóica com áreas hiperecóicas, contornos definidos, superfície irregular, medindo 2,9cmx1,7cm, localizada em região inguinal direita. **(linfadenomegalia?/neoplasia subcutânea/metástase?) (diagnóstico diferencial requer exames complementares).**