

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

**NEOPLASIAS METASTÁTICAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE CÃES:  
ASPECTOS PATOLÓGICOS E DISTRIBUIÇÃO DAS METASTASES EM 78 CASOS**

**Lilian Cardoso Heck**

**PORTO ALEGRE**

**2017/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**NEOPLASIAS METASTÁTICAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE CÃES:  
ASPECTOS PATOLÓGICOS E DISTRIBUIÇÃO DAS METASTASES EM 78 CASOS**

**Lilian Cardoso Heck**

**Trabalho apresentado à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial para  
obtenção da graduação em Medicina  
Veterinária**

**Orientador: Saulo Petinatti Pavarini**

**PORTO ALEGRE**

**2017/2**

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>2. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	5
<b>3. RESULTADOS</b> .....	6
<b>3.1 Neoplasias de mama</b> .....	7
<b>3.2 Hemangiossarcoma</b> .....	8
<b>3.3 Linfoma</b> .....	8
<b>3.4 Melanoma</b> .....	9
<b>3.5 Osteossarcoma</b> .....	9
<b>3.6 Sarcoma histiocítico</b> .....	9
<b>3.7 Carcinoma pulmonar</b> .....	10
<b>3.8 Outros casos</b> .....	10
<b>4. DISCUSSÃO</b> .....	10
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	14
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	16

## RESUMO

Neoplasias secundárias em sistema nervoso central (SNC) podem ocorrer por via hematogena ou por extensão direta. A ocorrência desta condição vem aumentando devido ao aumento na expectativa de vida dos cães bem como o uso de quimioterápicos que ampliam o tempo para o estabelecimento de metástases. O objetivo deste estudo foi analisar aspectos como idade, raça e sexo bem como achados macroscópicos e microscópicos de metástases no SNC de 78 caninos. Caninos fêmeas (71,79%) foram mais afetadas do que machos, a idade média dos cães afetados foi de 9,5 e mediana de 10 anos. Na maioria dos casos a distribuição foi multifocal (73,07%) e neoplasias de origem epitelial (50%) foram os mais frequentes. A localização neuroanatômica mais afetada foi telencéfalo (61,1%). As neoplasias mamárias foram as mais frequentes (47,44%), seguidas pelo hemangiossarcoma (19,23%), linfoma (10,26%) e melanoma (6,41%). Em menor escala observou-se o osteossarcoma, sarcoma histiocítico e o carcinoma pulmonar (2,56%). Os tipos de neoplasmas mamários mais observados foram o carcinoma anaplásico e o carcinoma micropapilar, nesses dois tipos as lesões eram multifocais e observadas somente na microscopia.

## ABSTRACT

Secondary neoplasms affecting the central nervous system (CNS) may occur through blood flow or direct extension. This condition occurrence has increased both due to a longer life expectancy of dogs, as well as the employment of chemotherapeutics, which expand the time to metastasis occur. The aim of this study was to analyze as the epidemiological features, such as age, breed and sex of the animals affected, as well as the gross and microscopic findings of metastasis involving the CNS of 78 dogs. Female dogs (71.79%) were more affected than males, with an average age of 9.5 years-old and a median of 10 years-old. Most cases had multifocal distribution (73.07%), and epithelial neoplasms (50%) were the most frequent. Telencephalon was the most affected neuroanatomic region (61.1%). Mammary neoplasms were the most frequent (47.44%), followed by hemangiosarcoma (19.23%), lymphoma (10.26%) and melanoma (6.41%). Less frequent neoplasms included osteosarcoma, histiocytic sarcoma and lung carcinoma (2.56%). Anaplastic and micropapillary carcinomas were most commonly associated to mammary neoplasms, with only multifocal microscopic lesions.

## 1. INTRODUÇÃO

Neoplasias metastáticas ou secundárias do sistema nervoso central (SNC) são definidas como neoplasias intracraniais ou intramedulares que ocorrem, principalmente, por disseminação hematogena (HIGGINS *et al.*, 2017), mas também podem ocorrer por extensão local direta ao SNC, como em carcinomas de cavidade nasal e osteossarcomas de face e vertebrais (CANTILE; YOUSSEF, 2016). A ocorrência das neoplasias metastáticas no SNC tem crescido e tem sido relacionada ao aumento da expectativa de vida dos cães, visto que ocorrem mais comumente em caninos acima de nove anos, enquanto neoplasias primárias afetam caninos de diversas idades (HIGGINS *et al.*, 2017). Além disso, o emprego frequente de quimioterápicos para tratamento de neoplasias em cães tem permitido maior sobrevida e, dessa forma, períodos mais amplos para o estabelecimento de metástases no SNC (FENNER, 1990).

O diagnóstico de metástases no SNC pode ser obtido através da associação dos aspectos macroscópicos, microscópicos e imuno-histoquímicos (IHQ). Esses permitem definir a origem das células neoplásicas metastáticas através da comparação dessas e suas similaridades com células localizadas no sítio primário da neoplasia (HIGGINS *et al.*, 2017). Estudos abordando a frequência de neoplasias intracranianas em caninos têm descrito resultados distintos, com neoplasias primárias mais comuns segundo Song *et al.* (2013) e neoplasias secundárias mais comuns segundo Snyder *et al.* (2008). Todavia, o conhecimento sobre a origem, distribuição, frequência, idade e raças de predileção dessas neoplasias secundárias é escasso (SNYDER *et al.*, 2008). Frente a isso, este estudo tem como objetivo determinar a ocorrência e estimar a frequência de neoplasias metastáticas envolvendo o SNC de caninos necropsiados no Setor de Patologia Veterinária (SPV) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2016, além de determinar a distribuição das lesões e classificar os caninos de acordo com a faixa etária, sexo e raças.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram revisados os arquivos de exame de necropsia do SPV-UFRGS do período entre janeiro de 2006 a dezembro de 2016, em busca de casos em caninos com causa mortis relacionada a neoplasias metastáticas não originárias do SNC, dos quais foram selecionados os que apresentavam metástases envolvendo o SNC. Metástases por extensão foram excluídas do levantamento, de forma que foram selecionadas apenas neoplasias com sítios

primários distantes do SNC. Dados presentes nesses protocolos foram agrupados e registradas as informações referentes à faixa etária, ao sexo, à raça e a origem da neoplasia.

Após a seleção dos casos, foi realizada a busca de lâminas histológicas e material embocado em parafina. Os blocos de parafina foram, então, cortados a 3 µm de espessura em micrótomo e confeccionadas lâminas histológicas, as quais foram coradas pela técnica de hematoxilina e eosina (HE) e posteriormente analisadas em microscópio. A localização das neoplasias foi classificada em sete áreas neuroanatômicas (telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, rombencéfalo, corpo estriado, cerebelo e medula espinhal) e em três padrões microscópicos de distribuição (meninges, intravascular e formação nodular). Foram determinadas a frequência e a distribuição das neoplasias metastáticas envolvendo o SNC, bem como o envolvimento de raças, faixas etárias (mínima, máxima e média) e o sexo dos animais.

### 3. RESULTADOS

Durante o período analisado, 4643 cães foram necropsiados, dos quais 883 caninos morreram em função de neoplasias malignas extra-neurais. Desses, 78 (8,83%) apresentavam metástases no SNC oriundas de sítios primários distantes (não foram computados os neoplasmas que invadem o SNC por extensão) correspondendo a 1,67% do total de mortes no período avaliado. Desses 39 (50%) eram tumores epiteliais, 28 (35,89%) tumores mesenquimais e o restante de outras origens 11 (14,11%). Neoplasias primárias do SNC contabilizaram 55 casos (6,22%).

A idade mínima foi de dois anos e a máxima de 17 anos (média 9,55 anos e mediana 10 anos). Caninas fêmeas (71,79%, n=56) foram mais acometidas em relação aos caninos machos (28,2%, n=22). As neoplasias mamárias foram as neoplasias metastáticas mais comuns, contabilizando 47,4% (n=37) dos casos, seguida por hemangiossarcoma (19,2%; n=15), linfoma (10,2%; n=8), melanoma (6,4%; n=5), osteossarcoma (2,5%; n=2), sarcoma histiocítico (2,5%; n=2) e carcinoma pulmonar (2,5% n=2). Outras neoplasias foram menos frequentes e, dessa forma, foram contabilizados de forma individual totalizando sete casos. Na tabela 1 estão representados os neoplasmas metastáticos para o SNC com sua frequência relativa e absoluta.

**Tabela 1.** Frequência absoluta, relativa e número total de neoplasmas secundários em SNC.

<b>Tumor</b>	<b>Metástase</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Total</b>	<b>Frequência Relativa</b>
<b>Neoplasias mamárias</b>	37	47,44	231	16,02
<b>Hemangiossarcoma</b>	15	19,23	97	15,46
<b>Linfoma</b>	8	10,26	73	10,96
<b>Melanoma</b>	5	6,41	39	12,82
<b>Osteossarcoma</b>	2	2,56	69	2,90
<b>Sarcoma histiocítico</b>	2	2,56	12	16,67
<b>Carcinoma pulmonar</b>	2	2,56	17	11,76
<b>Cavidade nasal</b>	1	1,28	21	4,76
<b>Colangiocarcinoma</b>	1	1,28	33	3,03
<b>Carcinoma tireoide</b>	1	1,28	17	5,88
<b>Sarcoma sinovial</b>	1	1,28	2	50,00
<b>Carcinoma glândula apócrina</b>	1	1,28	1	100,00
<b>Tumor maligno de bainha de nervo periférico</b>	1	1,28	10	10,00
<b>Feocromocitoma</b>	1	1,28	15	6,67

Em 57 casos (73,07%), as lesões apresentaram distribuição multifocal no SNC, ou seja, afetavam mais de uma localização neuroanatômica, enquanto em 21 casos (26,93%) a neoplasia era focal. A localização neuroanatômica mais comumente afetada foi o telencéfalo (64,1%; n=50), seguida de cerebelo (26,9%; n=21) e diencéfalo (24,3% n=19). Cães sem raça definida (SRD) foram os mais acometidos (37,18%; n=29), seguido de Rottweiler (15,38%; n=12), Poodle (8,97%; n=7), Cocker (6,41%; n=5) e Boxer (5,13%; n=4).

### 3.1 Neoplasias de mama

As neoplasias mamárias com metástase em SNC contabilizaram 37 casos (47,44%), dos quais caninos SRD foram os mais afetados (n=10), seguidos por cães da raça Cocker (n=4), Poodle (n=4) e Rottweiler (n=4). A idade mínima foi de cinco anos e a máxima de 17 anos (média e mediana de 10,5 anos). Quanto ao sexo, 36 caninos eram fêmeas e um canino macho. Os tipos de neoplasmas mamários com metástase no SNC diagnosticados foram:



carcinoma anaplásico (n=10), carcinoma micropapilar infiltrativo (n=9), comedocarcinoma (n=6), carcinoma sólido (n=3), carcinossarcoma (n=3), carcinoma simples tubulopapilar (n=3), carcinoma adenoescamoso (n=2) e carcinoma em tumor misto (n=1).

Macroscopicamente 18 caninos apresentaram lesões em SNC (seis comedo carcinomas, três carcinomas sólidos, três carcinossarcomas, três carcinomas simples, dois carcinomas adenoescamoso e um carcinoma em tumor misto), as quais foram caracterizadas por nódulos brancacentos, por vezes avermelhados, focais (11 casos) a multifocais (7 casos). Esses casos envolviam telencéfalo (n=16), cerebelo (n=5), diencéfalo (n=3), corpo estriado (n=2), mesencéfalo (n=2) e rombencéfalo (n=1). Os demais casos (19/37) não apresentavam lesões macroscópicas no SNC (10 carcinomas anaplásicos e nove carcinomas micropapilares invasivos). Nesses casos a lesão microscópica consistia de células neoplásicas no interior de vasos por vezes se estendendo ao neurópilo (n=14), ou envolvendo as leptomeninges (n=6).

### **3.2 Hemangiossarcoma**

Hemangiossarcomas com metástase no SNC contabilizaram 15 casos (19,23%), dos quais caninos SRD (n=9) e Rottweilers (n=2) foram os mais afetados. A idade mínima foi de sete anos e a máxima 13 anos (média de 9,7 anos e mediana de 10,5 anos). Quanto ao sexo, oito eram fêmeas e sete machos. Todos apresentavam lesões multifocais avermelhadas variando de puntiformes até 2,5 cm de diâmetro, as quais envolviam o telencéfalo (n=15), diencéfalo (n=11), cerebelo (n=10), corpo estriado (n=7), rombencéfalo (n=5) e mesencéfalo (n=3). Microscopicamente as metástases em SNC se caracterizavam por células endoteliais neoplásicas, formando estruturas vasculares de formato variado, frequentemente distendidas por sangue e com áreas de hemorragias adjacentes.

### **3.3 Linfoma**

Linfomas envolvendo o SNC representaram oito casos (10,26%). Caninos SRD foram mais afetados (n=2), e a faixa etária foi de dois a 10 anos (média de 5,8 anos e mediana 6), sendo duas fêmeas e seis machos. Em todos os casos as lesões foram observadas somente pela microscopia. As metástases encontravam-se principalmente em leptomeninges do encéfalo (n=4); no interior de vaso do neurópilo e leptomeninges do encéfalo (n=4) e um caso envolvendo a dura-máter da medula espinhal.

### **3.4 Melanoma**

Melanomas metastáticos no SNC foram observados em cinco caninos (6,41%). Cães SRD (n=3) foram os mais afetados, seguidos pela raça Rottweiler (n=1) e Dobermann (n=1). A idade mínima foi de nove anos e a máxima de 12 anos (média e mediana de 10,5 anos). Dentre os caninos, duas eram fêmeas e três eram machos. Em relação à origem houve predominância de dígitos (n=2) e mucosa oral (n=3).

Nos cinco casos foi observado lesão macroscópica caracterizada por nódulos enegrecidos, ocasionalmente brancos, bem delimitados, distribuídos de forma focal em um caso e multifocal em quatro casos. A localização neuroanatômica mais afetada foi o telencéfalo (n=5), seguida por corpo estriado (n=1), rombencéfalo (n=1) e mesencéfalo (n=1). Histologicamente as células neoplásicas variavam de redondas e fusiformes, com variável quantidade de grânulos de melanina no citoplasma e exibiam índice mitótico superior a cinco figuras de mitoses por campo de maior aumento (400x).

### **3.5 Osteossarcoma**

Dois caninos (2,56%) apresentaram metástase de osteossarcoma no SNC. Um dos cães era da raça Rottweiler, macho de oito anos com lesão primária em membro torácico, enquanto o outro era SRD, fêmea de dois anos com lesão primária em membro pélvico. Em ambos (n=2), a metástase era focal em parte dorsal do cerebelo, com coloração brancacentas, duras, bem delimitadas, medindo aproximadamente 1,5cm de diâmetro, e ao corte rangiam (aspecto ósseo). Histologicamente, as células neoplásicas eram fusiformes a estrelares e estavam entremeadas por matriz óssea e cartilaginosa nas metástases.

### **3.6 Sarcoma histiocítico**

Dois caninos (2,56%) apresentaram metástase de sarcoma histiocítico no SNC (Dobermann/macho/8 anos e Rottweiler/fêmea/9anos). Em um dos casos havia lesões nodulares variando de 1 a 2,5cm em telencéfalo e diencéfalo as quais eram firmes e brancacentas. O segundo caso caracterizou-se por lesões puntiformes, avermelhadas em região de lobo piriforme, o qual na microscopia caracterizou-se por células neoplásicas no interior de vasos. Na microscopia as células eram redondas, com citoplasma amplo e eosinofílico, núcleos hipercromáticos arredondados a ovalados e por vezes reniformes. Observou-se ainda inúmeras células multinucleadas e alto índice mitótico.

### 3.7 Carcinoma pulmonar

Dois caninos (2,56%) apresentaram metástase de carcinoma pulmonar no SNC (um Golden Retriever e um Pointer). Ambos eram fêmeas, a idade variou de nove a 11 anos, (média de 10 anos). Um desses casos era de carcinoma pulmonar papilar, com metástase focal em cerebelo (2,5cm de diâmetro, macia e brancacenta) e o segundo caso era um carcinoma de células grandes pulmonares, com metástases multifocais (sem lesão macroscópica) em torno de vasos em rombencéfalo, cerebelo, telencéfalo, diencéfalo e mesencéfalo.

### 3.8 Outros casos

As outras sete neoplasias apresentaram apenas um caso de metástase para o SNC cada. Dentre essas, o carcinoma de cavidade nasal, carcinoma de tireoide e feocromocitoma exibiam metástases multifocais no SNC e foram observadas somente na histologia (sem alteração macroscópica). Nos demais casos (colangiocarcinoma, tumor maligno de bainha de nervo periférico, carcinoma apócrino e sarcoma sinovial) as lesões eram focais no telencéfalo formando lesões nodulares.

## 4. DISCUSSÃO

O diagnóstico de metástases no SNC nos 78 caninos do presente estudo, baseou-se na identificação histopatológica de células neoplásicas no SNC idênticas as observadas nos sítios primários. Os neoplasmas metastáticos (57,77%) foram mais frequentes que os neoplasmas primários no SNC (42,23%), assim como descrito por Snyder *et al.* (2008) que relataram frequência de 50,57% de tumores secundários comparados a primários, e diferente da descrição de Song *et al.* (2013) que encontraram prevalência de 52,18% de neoplasias primárias. O aumento no número de neoplasmas metastáticos no SNC pode ser explicado pelo avanço de tratamentos com quimioterápicos, os quais propiciam, além de uma maior sobrevivência do canino, um maior tempo de evolução para que neoplasias malignas se disseminem (SONG *et al.*, 2013). Outro fator importante é o aumento na expectativa de vida dos caninos (SONG *et al.*, 2013), como visto nos caninos do presente estudo os quais apresentavam idade média avançada de 9,55 anos e mediana de 10 anos, o que é similar ao descrito na literatura de idade média de apresentação de 9,6 anos (HIGGINS *et al.*, 2017; SNYDER *et al.*, 2008).

Como a principal forma de metástase para o SNC é através da via hematogênica, neoplasias secundárias geralmente tem apresentação multifocal (McENTEE; DEWEY, 2013),

semelhante ao encontrado nesse estudo, em que 73,07% dos neoplasmas eram multifocais. O telencéfalo é relatado como a região neuroanatômica mais comumente afetada por metástases (SANTOS *et al.*, 2008; SNYDER *et al.*, 2008;), semelhante ao identificado no presente estudo. Isso pode estar relacionado à abundante vascularização dessa área, e por ser a maior área do SNC, o que favorece o embolismo de células neoplásicas (FENNER, 1990). Além disso, o calibre dos vasos das meninges diminui rapidamente, o que viabiliza a estase de êmbolos tumorais, principalmente, em transição de substância cinzenta e branca (CANTILE; YOUSSEF, 2016). Cães sem raça definida foram os mais afetados no presente estudo, provavelmente pelo fato destes representarem uma grande parcela da população de cães no Brasil (GOMES *et al.*, 2009). De Nardi *et al.* (2002) demonstraram maior frequência de neoplasias em fêmeas semelhantes aos achados deste estudo. Este resultado provavelmente está relacionado a maior frequência de neoplasias mamárias encontrados, sendo este um tumor quase exclusivo de fêmeas (TERRA; VARALLO, 2013),

Neoplasias de glândula mamária foram as neoplasias metastáticas mais frequentes no SNC dos caninos, diferindo de descrições prévias em que o hemangiossarcoma foi o principal tumor metastático em SNC de cães (SNYDER *et al.*, 2008; SONG *et al.*, 2013). Fatores predisponentes como a falta de castração e uso de progestágenos, os quais são comuns na região do estudo, estão relacionados à ocorrência de neoplasias de mama em cães (OLIVEIRA *et al.*, 2003), tornando-a a principal neoplasia de cadelas no Brasil (DALECK *et al.*, 1998). A incidência de neoplasmas mamários malignos varia conforme a localização geográfica. De acordo com a literatura internacional, 41% a 53% dos tumores mamários caninos são malignos (NUNES; CAMPOS; BERTAGNOLLI, 2017). Trabalhos realizados no Sul do Brasil demonstraram uma proporção de 68% e 73% dos neoplasmas mamários malignos (OLIVEIRA FILHO *et al.* 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2003). Existem diversos tipos de carcinomas mamários, os quais apresentam diferenças na sua morfologia e no seu prognóstico. Os dois tipos de neoplasias mamárias mais frequentes no presente estudo foram o carcinoma anaplásico e o carcinoma micropapilar invasivo. O carcinoma anaplásico é caracterizado por ser altamente agressivo e invasivo (maligno) e apresenta alto grau de metástase para diferentes tecidos (GOLDSCHMIDT *et al.*, 2017). Já o carcinoma micropapilar invasivo comumente apresenta metástases nodais e uma sobrevida global curta que pode variar entre 90 e 120 dias (GAMBA *et al.*, 2017). Ambas neoplasias se disseminam por via hematogênica (VANDEVELDE *et al.*, 2012), o que foi corroborado pelos aspectos microscópicos de células neoplásicas no interior de vasos sanguíneos e pela ausência de lesões macroscópicas. Ainda as duas neoplasias apresentaram metástases em meninges,

caracterizando uma carcinomatose leptomenigeal. Nesta condição as células neoplásicas chegam às meninges via hematogênica e são depositadas principalmente no espaço subaracnóideo. Uma vez instaladas estas células disseminam-se via líquido cefalorraquidiano para as demais regiões do SNC distribuindo-se difusamente como visto neste estudo (GROSSMAN and KTANAK, 1999).

Hemangiossarcoma (HSA) é uma neoplasia maligna comum em caninos, e pode representar até 5% das causas de morte de origem neoplásica nessa espécie (FIGHERA *et al*, 2008). Ele pode ter origem em diferentes tecidos, todavia o baço é o órgão mais comumente afetado (FLORES *et al*, 2012), sendo considerado uma das principais lesões observadas em baços de caninos esplenectomizados (BANDINELLI *et al*, 2011). Esse tumor é relatado como o principal tumor metastático no SNC de cães (SNYDER *et al*, 2008; SONG *et al*, 2013), similar ao observado no presente estudo onde o HSA foi o segundo neoplasma mais identificado. O envolvimento do SNC nos caninos com HSA foi de aproximadamente 15%. Esse valor pode variar de 14,2 % (WATERS; HAYDEN; WALTER, 1989) até 30% (FLORES *et al* 2012) avaliando caninos que morreram devido a um HSA. O HSA pode ser classificado como primário ou secundário em SNC (GABOR, 2006), todavia há dúvidas quanto ao aspecto multicêntrico dessa neoplasia (FLORES *et al*, 2012). Em todos os casos aqui apresentados, havia uma lesão tumoral primária em sítio distante, por isso foram considerados como metastáticos. Macroscopicamente, essa neoplasia exibe nódulos macios de coloração avermelhada, as quais correspondem microscopicamente à proliferação de células fusiformes formando espaços vasculares de diversos diâmetros e ocasionais áreas de hemorragia (BERTAZZOLO, 2005). Esses achados são similares aos observados no presente estudo em que as células neoplásicas se distribuíam de forma multifocal, predominantemente, em torno de regiões vascularizadas com hemorragia associada. As metástases de HSA podem ocorrer por vias linfática ou sanguínea, todavia, quando se trata de SNC, essas ocorrem principalmente via corrente sanguínea, visto que o SNC possui carência de sistema linfático eficiente (HAYASHI, 2007). Além da histopatologia que confere um diagnóstico definitivo, exames de imagem como ressonância magnética são comumente empregadas para o diagnóstico precoce destes tumores. As imagens são caracterizadas por massas, geralmente multifocais, com densidades contrastantes devido a hemorragias intratumorais (KIPPENS, 1999).

O linfoma é o tumor hematopoiético mais comum em caninos, e sua forma generalizada é a mais relatada nesta espécie (VALLI, 2016). Cerca de 5-12% de caninos com linfoma podem apresentar envolvimento do SNC (HIGGINS, 2016). Esta neoplasia pode ser

de origem primária quando se localiza exclusivamente no SNC, ou secundária, que é a forma mais comum, normalmente envolvendo as leptomeninges ou os vasos no (CANTILE, 2016; MANDARA, 2016) como visto nestes casos onde meninges e vasos foram afetados. Linfomas podem ser classificados em diversos tipos e sugere-se que cada classificação apresente uma forma de distribuição distinta em SNC. No entanto, o acometimento difuso de meninges e interior de vasos como vistos nestes casos, são comuns a maioria dos subtipos de linfomas (SISÓ, 2016). Ainda outras regiões como interior do parênquima, ao redor dos ventrículos, glândula pituitária e plexo coroide também são sítios comuns de metástases (SISÓ, 2016). Dentre os tipos de linfomas, mais de 12 tipos já foram identificados no SNC. Os subtipos mais predominantes são linfoma de células T periférico e linfoma difuso de grandes células B (SISÓ, 2016). No presente trabalho não foi realizada a imunofenotipagem dos linfomas.

Melanoma é o principal tumor de melanócitos de caninos (HARVEY, 1981) e afeta principalmente dígitos e mucosa oral semelhante ao observado neste estudo (GOLDSCHMIDT and GOLDSCHMIDT, 2017). Em torno de 95% desses apresentam características de malignidade, com metástases, principalmente, para linfonodos, pulmões e cérebro (BOLON, 1990). Em humanos tem sido descrito que 15,7% de tumores metastáticos em SNC são melanomas (VIETH, 1965), enquanto em cães este dado corresponde a 3,4% (SNYDER, 2008) e 7,8% (SONG, 2013), similar aos 6,41% observados no presente estudo. Similar ao observado no presente estudo, as metástases no SNC dos melanomas geralmente apresentam distribuição multifocal e macroscopicamente são pigmentados – salvo melanomas amelanóticos - enquanto microscopicamente apresentam características semelhantes ao tumor primário e são bem delimitados (SUMMERS; CUMMINGS; LAHUNTA, 1995).

Osteossarcoma é a neoplasia óssea mais comum em caninos e frequentemente acomete o esqueleto apendicular de cães, de raças grandes e gigantes (TILLEY *et al*, 2003). Os osteossarcomas são tumores agressivos, e podem causar destruição óssea local, invasão de tecidos moles adjacentes, além de apresentarem um alto potencial metastático. O principal órgão acometido por metástases de osteossarcoma é o pulmão e as metástases para o SNC não são comuns (TROST *et al*, 2012). Em um estudo prévio, onde foram avaliados 43 caninos com osteossarcoma através do exame de necropsia somente um canino apresentou metástase no SNC (TROST *et al*, 2012), similar ao observado no presente estudo onde foi observado dois casos de um total de 69 casos. Nos dois casos, as metástases eram focais e tinham a mesma destruição (parte dorsal do cerebelo), sugerindo uma possível predileção por essa região.

O sarcoma histiocítico pode ser primário ou metastático no SNC. Os sarcomas histiocíticos primários do SNC, frequentemente, se originam nas leptomeninges e raramente fazem metástases extracranianas (MOORE, 2013). Nos dois casos aqui apresentados, as lesões eram multifocais no neurópilo e havia o acometimento de diversos órgãos, assim foram classificados como metastáticos. O sarcoma histiocítico é considerado um dos tumores metastáticos mais frequentes no SNC (VENDEVELDE, 2012), diferente do observado no presente relato com apenas dois casos. Sua baixa frequência aqui observado, possivelmente esta relacionado a baixo numero de casos de sarcoma histiocítico na população estuda (12 casos). Nessa mesma corrente, sua frequência relativa foi similar ao observado em casos mais frequentes como hemangiossarcomas e carcinomas mamários. Macroscopicamente, é caracterizado por nódulos brancacentos com distribuição focal ou difusa (WELLMAN, 1985), no entanto neste estudo em um dos casos o canino apresentava massas multifocais, enquanto o outro apresentava distribuição difusa em vasos. Hayden (1993) descreveu o tálamo, hipocampo e interior de vasos como sítios comuns de metástases de histiocitos. Estas regiões são semelhantes às encontradas neste estudo onde telencéfalo, diencéfalo e interior de vasos foram as áreas mais afetadas por esta neoplasia. Esta condição é característica de raças grandes como Dobermann e Rotweiller (CLIFFORD, 2010), assim como identificado no presente estudo.

O carcinoma pulmonar é descrito como um dos principais neoplasmas metastáticos em SNC de humanos (SANTOS, 2001). Todavia, em cães carcinoma pulmonar apresenta frequência de metástase no SNC em torno de 1,7% (SNYDER, 2008), o que é similar ao observado neste estudo (2,56%). A baixa frequência de neoplasia primarias pulmonares em caninos comparados com humanos baixa, predominando neoplasias secundárias no pulmão. Esta diferença pode ser explicada pela alta frequência de neoplasias pulmonares associadas a práticas de tabagismo em humanos (ZAMBONI, 2002). Foram observados dois tipos distintos de neoplasma pulmonar, um carcinoma papilar e um carcinoma de células grandes. O padrão de metástase também foi variado com o carcinoma papilar causando um metástase focal e o carcinoma de células grandes uma disseminação difusa nos vasos do SNC dos caninos.

## **5. CONCLUSÃO**

As neoplasias metastáticas foram mais frequentes que as neoplasias primárias no SNC dos caninos desse estudo.

A idade média de caninos incluídos neste estudo foi de 10 anos. Fêmeas foram mais afetadas em comparação aos machos, devido ao alto número de neoplasias mamárias.

O envolvimento multifocal foi observado em 73,07% dos casos e a região neuroanatomica mais comumente afetada foi o telencéfalo.

As neoplasias mamárias foram as mais frequentes, e os tipos mais comumente observados foram carcinoma anaplásico, carcinoma micropapilar invasivo e comedocarcinoma. Nos casos de carcinoma anaplásico e carcinoma micropapilar houve um envolvimento multifocal do SNC sem lesões macroscópicas. O hemangiossarcoma foi a segunda mais comum e sempre com envolvimento multifocal. Ainda metástases de linfoma tiveram apresentação predominantemente em meninges e no interior dos vasos.

O levantamento e análise de casos de neoplasias metastáticas em SNC pode ser importante para auxiliar na clínica no diagnóstico de doenças com sintomatologia neurológica e também como um alerta para as neoplasias metastáticas que mais comumente afetam o SNC, visando em prevenção e tratamentos adequados.



## REFERÊNCIAS

- AMER, M.H., et al. Malignant melanoma and central nervous system metastases – incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer*. v.42, p.660-668, 1978.
- BERTAZZOLO, W. et al. Canine hemangiosarcoma: cytologic, histologic, and immunohistochemical correlations. *Veterinary Clinical Pathology*. V.34, p.28-34, 2005.
- BERTMAN, R. et al. Metastatic spread of systemic neoplasms to central nervous system tumors: review of the literature and case presentation of esophageal carcinoma metastatic to meningioma. *Clinical Neuropathology*, v.36, p.60-65, 2016.
- BOLON, B. et al. Characteristics of Canine Melanomas and Comparison of Histology and DNA Ploidy to Their Biologic Behavior, v.27, p.96-102, 1990.
- CANTILE, Carlo; YOUSSEF, Sameh. Nervous System. In: JUBB et al. Grant M. *Pathology of domestic animals*. Guelph: University of Guelph, 2016.
- CLIFFORD, C.A.; SKORUPSLI, K.A. Histiocytic Diseases. In: HENRY C.J.; HIGGINBOTHAM, M.L. *Cancer management in small animal practice*. Saunders, 2010.
- DALECK, C. R., et al. Aspectos clínico e cirúrgico do tumor mamário canino. *Ciência Rural*. V.28, p.95-100, 1998.
- 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*, v.7, p.15-26, 2002.
- EGENVALL, A. et al. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Preventive Veterinary Medicine*, v.69, p.109-127, 2005.
- FENNER, W.R. Metastatic neoplasms of the central nervous system. *Seminars of Veterinary Surgery*, v.5, p.253-261, 1990.
- FLORES, M.M et al. Aspectos epidemiológicos e anatomopatológicos do hemangiossarcoma em cães: 40 casos (1965-2012). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.32, p. 1319-1328, 2012.
- OLIVEIRA FILHO, J.C.O. et al. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.30, p.177-185, 2010.
- FOX, S. D., et al. *Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management*. In: MORRISON, W.B., Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
- GABOR, L. J; VANDERSTICHEL, R.V. Primary Cerebral Hemangiosarcoma in a 6-Week-Old Dog. *Veterinary Pathology*, v.43, p.782-784, 2006.
- GAMBA, et al. Neoplasias Malignas. In: CASSALI G.D. *Patologia Mamária Canina do diagnóstico ao tratamento*. MedVet: São Paulo, 2017.

GOLDSCHMIDT a, Michael H., et al. Tumors of Mammary Gland. In: MEUTEN, Donald J. *Tumor in Domestic Animals*. North Carolina: North Carolina State University, 2017.

GOLDSCHMIDT b, Michel H.; GOLDSCHMIDT, Kyle H. Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In: MEUTEN, Donald J. *Tumor in Domestic Animals*. North Carolina: North Carolina State University, 2017.

GOMES, C. et al. Avaliação epidemiológica de cães com neoplasias orais atendidos no hospital de clínicas veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. *Ciência Animal Brasileira*. v.10, p. 835-839, 2009.

GROSSMAN, S.A.; KRABAK M.J. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer treatment reviews*, v.25, p.103-119, 1999.

HARVEY, H.J., et al. Prognostic criteria for dogs with oral melanoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. V.178, p.580-582, 1981.

HAYASHI, A. M. et al. Hemangiossarcoma metastático no sistema nervoso central de um beagle: considerações sobre a apresentação clínica e anatomopatológica. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.27, p.30-31, 2007.

HAYDEN, D.W. et al. Disseminated malignant histiocytosis in a Golden retriever: clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical findings. *Journal of Veterinary Pathology*, v.30, p.256-264, 1993.

HIGGINS, Robert J. et al. Tumors of Nervous System. In: MEUTEN, Donald J. *Tumor in Domestic Animals*. North Carolina: North Carolina State University, 2017.

KIPPENS, Hege et al. Magnetic resonance imaging features of tumors of the spine and spinal cord in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. V.40, p. 627-633, 1999.

MANDARA, M.T.; MOTTA, L.; CALO, P. Distribution of feline lymphoma in the central and peripheral nervous system. *The Veterinary Journal*. v.216, p.109-116, 2016.

MARINA, N.M. et al. Brain Metastases in Osteosarcoma, *Cancer*, v.71, 1993.

McENTEE, M. C. & DEWEY, C.W. Tumors of the nervous system. In: WITHROW S.J. et al. *Animal Clinical Oncology*. Saunders: Philadelphia, 2013.

MOORE, M.P. et al. Intracranial tumors. *Veterinary Clinician of North America Small Animal Practice*, v.26, p. 759-777, 1996.

MOORE, P.F. Canine and Feline histiocytic diseases, In: MEUTEN, Donald J. *Tumor in Domestic Animals*. North Carolina: North Carolina State University, 2017.

MOORE P.F., A review of Histiocytic Diseases of Dogs and Cats. *Veterinary Pathology*. v.51, p.167-184, 2013.

NUNES, F.C., CAMPOS, C.B., BERTAGNOLLI, A.C., Aspectos Epidemiológicos das Neoplasias Mamárias Caninas, In: CASSALI G.D. *Patologia Mamária Canina do diagnóstico ao tratamento*. MedVet: São Paulo, 2017.

OLIVEIRA, Luciana O., et al. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.31, p.05-110, 2003.

PANCOTTO TE, et al. Intramedullary spinal cord neoplasia in 53 dogs (1990-2010): distribution, clinicopathologic characteristics, and clinical behavior. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.27, p.1500-1508, 2013.

PAOLONI, M.; KHANNA, C. Comparative oncology today. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v.37, p.1023-1032, 2007.

PEKMEZCI, M.; PERRY, A. Neuropathology of brain metastases, Supplement to *Surgical Neurology International*, v.4, 2013.

PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. *Revista Portuguesa de Ciência Veterinária*, v.89, p.10-29, 1994.

SANTOS, R. P. et al. Neoplasmas envolvendo o sistema nervoso central de cães: 26 casos (2003-2011). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.32, p.153-158, 2012.

SANTOS, A.J. et al. Metástases cerebrais. *Neurociências*, v.9, p.20-26, 2001.

SILVEIRA, M. F. et al. Características epidemiológicas de sarcomas em tecidos moles caninos e felinos: levantamento de 30 anos. *Ciências Agrárias e Ambientais*, v.10, p.361-365, 2012.

SISÓ, S. et al. Canine Nervous System Lymphoma Subtypes Display Characteristic Neuroanatomical Patterns. *Veterinary Pathology*. V.54, p.53-60, 2016.

SMITH, M. Neoplasias do esqueleto Axial. In: BIRCHARD, S. *Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 2003.

SNYDER, J.M. et al. Secondary Intracranial Neoplasia in the Dog: 177 cases (1986-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.22, p.172-177, 2008.

SONG R.B. et al. Postmortem evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.27, p.1143-1152, 2013.

SUMMERS B.A., JOHN F.C., LAHUNTA A *Veterinary Neuropathology*. In: \_\_\_\_\_, Missouri: Mosby, 1995.

TERRA, E. M.; VARALLO, G. R. Oncologia – Neoplasias mamárias. In: ROZA, M., et al. *Dia-a-dia – Tópicos selecionados em especialidades veterinárias*, 2013.

TILLEY, P.; et al. *Consulta Veterinária em 5 minutos: Espécies Canina e Felina*. 2ª ed. Barueri – SP: Manoele, 2003.

TROXEL, M.T. et al. Feline intracranial neoplasia: Retrospective review of 160 cases (1985-2001). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.17, p.850-859, 2003.

VALLI, V. E. O. et al. Hematopoietic system. In: JUBB et al. Grant M. *Pathology of domestic animals*. Guelph: University of Guelph, 2016.

VANDEVELDE, Marc; et al. *Veterinary Neuropathology – Essentials of theory and practice*. 1. ed. Iowa: USA, 2012.

VIETH, R.G.; ODOM, G.L., Intracranial metastases and their neurosurgical treatment. *Journal of Neurosurgery*, v.23, p.375-383, 1965.

WATERS D.J., HAYDEN D.W., WALTER P.A. Intracranial lesions in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Internal Medicine*, v.3, p.222-230, 1989.

WELLMAN, M.L. et al. Malignant histiocytosis in four dogs. *Journal of American Veterinary Association*, v.197, pp.919-921, 1985.

ZAMBONI, M. Epidemiologia do câncer do pulmão. *Journal de Pneumologia*, v.28, p.41-47, 2002.