Neoplasmas testiculares em cães no Rio Grande do Sul, Brasil

Testicular Neoplasms in Dogs in Rio Grande do Sul, Brazil

**Fernando Froner Argenta, Paula Reis Pereira, Rafaela Albuquerque Caprioli,
Andréia Vielmo, Luciana Sonne, Saulo Petinatti Pavarini & David Driemeier**

ABSTRACT

Background: Testicular neoplasms are common in dogs, and their incidence is higher in older animals, and in cases of cryptorchidism. In general, they are benign and rarely metastasize. The aim of this study is to determine the frequency of testicular neoplasms in dogs in the Department of Veterinary Pathology of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul (SPV-UFRGS) in the period of January 2005 to December 2015.

Materials, Methods & Results: Histopathological examination records of dogs conducted from January 2005 to December 2015 on SPV-UFRGS were reviewed searching for cases of testicular neoplasms in dogs. The general data of the dogs were analyzed, such as age, clinical history and clinical signs, when reported according to the requester. The classification of neoplasms in this study followed the histological criteria established by the World Health Organization. In the period studied, 4,764 biopsies were processed from male dogs, 305 (6.4%) of them were diagnosed with testicular neoplasms. The mean age range was 11.1 year-old. In 260 dogs, the neoplasms have affected a single testicle, and in 45, they were bilateral. From 305 dogs, 247 had a single neoplasm, while 58 dogs have developed more than one type of neoplasm, at once, totaling 415 diagnosis of testicular neoplasms. The most prevalent testicular neoplasms were Leydig cell tumor, followed by seminoma, and sertoli cell tumor, representing 50.8%, 35.2% and 14% respectively. Forty-five animals presented bilateral testicular neoplasms single or multiple, totaling 104 diagnoses. Leydig cell tumor was the most frequent bilateral neoplasm. Fifty dogs developed neoplasms in cryptorchid or ectopic testicles, representing 24.4% of cases with reported clinical data. Of these, nine were located in the inguinal region, nine in the subcutaneous, intra-abdominal 12, and in 20 cases the location was not informed. In these cases the mean age range was 9.5 year-old. Clinical signs of hyperestrogenism were reported in 4.9% of cases and histological changes of malignancy were reported in 5.5% of all diagnoses.

Discussion: The frequency of testicular neoplasms in dogs in this study, and the average age, were similar to several studies. Leydig cell tumor, seminoma and sertoli cell tumor are the most common testicular neoplasms diagnosed in this paper, as described in some studies. Data relating to bilateral and multiple neoplasms cases are similar to several researchers. The combination of seminoma with Leydig cell tumor was the most frequent in this study, similar to the literature. The occurrence of cryptorchidism in dogs was described in 24.4% of cases while similar studies reported frequency of 4.5% to 56.3%. Histological changes with malignancy characteristics were described in 5.5% of all cases of this study, and were predominantly characterized by invasion of neoplastic cells into the lymphatic and blood vessels, of these, 95.6% were seminomas and 4.4% sertoliomas. This information agrees with researchers that reported that metastases occur in less than 15% of sertoli cell tumor or seminomas. Clinical manifestations of feminization were infrequent in cases of testicular neoplasms in dogs of this paper, and the sertolioma is the neoplasm most commonly associated with manifestations of hyperestrogenism. As described in literature, over 50% of dogs with sertoli cell tumor show signs of feminization, but most of the cases are asymptomatic, and often an incidental finding at the time of physical examination.

Keywords: canine, cancer, testicle, seminoma, sertoli cell tumor, Leydig cell tumor.

INTRODUÇÃO

Neoplasmas testiculares são frequentes em cães e incomuns em outras espécies animais [3,7]. O tumor das células de sertoli (sertolioma) e das células intersticiais endócrinas (tumor de Leydig), considerados como neoplasmas do estroma gonadal e dos cordões sexuais, além do seminoma, derivado das células germinativas, são os neoplasmas testiculares primários mais frequentes em cães. Há ainda o tipo misto, composto por células germinativas e do estroma do cordão sexual. A incidência de neoplasias testiculares é maior em cães idosos e em animais criptorquidas. De maneira geral, são benignos, e raramente fazem metástases [3,7,11]. Histologicamente, o seminoma consiste em proliferação de células germinativas redondas a poligonais, com arranjo intratubular ou sólido [7]. O tumor de células intersticiais de Leydig é caracterizado por proliferação de células intersticiais, arredondadas a poligonais bem diferenciadas, com citoplasma abundante, fracamente eosinofílico e vacuolizado [11]. O sertolioma possui proliferação de células alongadas, com disposição perpendicular à membrana basal, formando inúmeras estruturas tubulares e sustentadas por abundante tecido conjuntivo fibroso [3,7,11].

O objetivo do presente trabalho é determinar a frequência de neoplasmas primários testiculares em cães, através do estudo retrospectivo de amostras histopatológicas encaminhadas ao Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (SPV-UFRGS) no período de 2005 a 2015.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram revisados os registros de exames histopatológicos realizados no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015 no SPV-UFRGS em busca de casos de neoplasmas testiculares em cães. As amostras fixadas em formalina a 10% eram provenientes de clínicas e hospitais veterinários da região metropolitana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Foram analisados os dados gerais dos cães, como idade e raça, histórico e sinais clínicos, quando relatados conforme requisitante. Após a fixação, as amostras eram processadas rotineiramente para confecção de lâminas histológicas e após coradas com hematoxilina e eosina. A classificação dos neoplasmas testiculares deste estudo seguiu os critérios histológicos estabelecidos pela World Health Organization [7].

RESULTADOS

No período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015, foram processadas 4.764 biópsias de cães machos, 305 (6,4%) destas foram diagnosticadas com neoplasmas testiculares. Com a adição das biópsias de fêmeas, a frequência é de 2,4%. A faixa etária variou de quatro a 20 anos, com a média de 11,1 anos de idade. Em 260 cães, os neoplasmas acometeram um único testículo, enquanto que 45 foram bilaterais, representando 85,2% e 14,8% respectivamente. Dos 305, 247 (81,0%) cães apresentaram neoplasmas únicos, enquanto que 58 (19,0%) desenvolveram mais de um tipo de neoplasma (apresentação múltipla), totalizando 415 neoplasmas testiculares diagnosticados em cães.

Considerando o total de neoplasmas testiculares, os mais prevalentes foram o tumor de células intersticiais de Leydig, com 50,8% (211/415), seguido do seminoma, com 35,2% dos casos (146/415) e o sertolioma, representando 14% (58/415). Na Tabela 1 estão detalhadas as combinações de neoplasmas testiculares dos 58 cães com neoplasmas múltiplos.

A Figura 1 apresenta ilustrações de cortes longitudinais de neoplasmas testiculares de cães diagnosticados pelo SPV-UFRGS. O tumor de células intersticiais de Leydig caracterizado por um nódulo bem delimitado, levemente amarelado intercalado com múltiplas áreas vermelhas (Figura 1A). O seminoma onde se evidencia uma massa esbranquiçada (Figura 1B), e o sertolioma caracterizado por uma massa esbranquiçada, multilobular, firme, com lóbulos entremeados por abundante tecido conjuntivo fibroso (Figura 1C).

Quarenta e cinco animais apresentaram neoplasmas testiculares bilaterais, totalizando 104 diagnósticos. O tumor de células intersticiais de Leydig foi o neoplasma bilateral mais frequente, afetando 29 cães, representando 64,4% dos casos bilaterais.

O histórico clínico foi informado em 205 casos, destes, constavam que 50 cães desenvolveram neoplasmas em testículos criptorquídicos/ectópicos, representando 24,4% dos casos com o histórico relatado. Desses, nove foram localizados na região inguinal, nove no subcutâneo, 12 intra-abdominais, e em 20 casos a localização não foi informada. A idade média dos cães criptorquidas com neoplasmas testiculares foi de 9,5 anos. O seminoma foi o mais frequente em casos de neoplasmas em testículos criptorquídicos/ectópicos, diagnosticado em 23 cães, representando 46,0% dos

casos. Na Tabela 2 estão descritos os diagnósticos histológicos e número de cães criptorquidas com neoplasmas testiculares. Sinais clínicos de hiperestrogenismo foram relatados em 10 cães, representando 4,9% dos casos com histórico informado. O sertolioma foi o neoplasma testicular mais comum nos casos de feminização, com sendo seis diagnósticos, destes dois casos eram únicos e quatro combinado, seguido pelo tumor de células intersticiais de Leydig e seminoma. Os principais achados clínicos descritos nestes cães foram alterações cutâneas, como alopecia e hiperpigmentação, além de aumento de

volume das mamas (ginecomastia), prepúcio pendular (Figura 1D) e perda da libido. Alterações prostáticas visualizadas por exames de imagens foram descritas em 24 casos (11,7%), e foram caracterizadas por aumento de volume do órgão.

Em 23 casos foram descritas alterações histológicas de malignidade nos neoplasmas testiculares, correspondendo 5,5% de todos os diagnósticos e foram caracterizadas predominantemente por invasão de células neoplásicas em vasos linfáticos e sanguíneos, destes, 95,6% (22/23) eram seminomas e 4,4% (1/23) sertolioma.

Figura 1. Neoplasmas testiculares em cães. A- Tumor de células intersticiais de Leydig, caracterizado por nódulo delimitado, levemente amarelado, intercalado com múltiplas áreas vermelhas (hemorrágicas). B- Seminoma, caracterizado por nódulo esbranquiçado, delimitado e discretamente firme à palpação. C- Sertolioma, massa esbranquiçada, multilobular, firme, com lóbulos entremeados por abundante tecido conjuntivo fibroso. D- Hiperestrogenismo em um caso de sertolioma em um cão adulto, em mau estado corporal, apresentando alopecia severa e multifocal, principalmente abdominal ventral, acentuada hiperpigmentação e adelgaçamento da pele, e ainda, ginecomastia.

Tabela 1. Combinações de neoplasmas testiculares com apresentação múltipla e o número de cães observados no período de 2005 a 2015.

Combinações de neoplasmas testiculares	Número de cães observados
SEM ^a + TCIL ^b	18
SEM+ SER ^c	16
TCIL+ SER	18
SEM +TCIL+ SER	06
Total	58

^aSEM: seminoma; ^bTCIL: tumor de células intersticiais de Leydig, e ^cSER: sertolioma.

Tabela 2. Diagnósticos histológicos e número de cães criptorquidas com neoplasmas testiculares observados no período de 2005 a 2015.

Diagnóstico histológico	Número de cães criptorquidas identificados	Porcentagem (%)
SEM ^a	23	46,0
SEM+SER ^b	12	24,0
SER	06	12,0
TCIL ^c	05	10,0
SEM+TCIL	02	4,0
SEM+TCIL+SER	02	4,0
Total	50	100

^aSEM: seminoma; ^bSER: sertolioma, e ^cTCIL: tumor de células intersticiais de Leydig.

DISCUSSÃO

No presente estudo, os neoplasmas testiculares em cães tiveram frequência de 2,4% quando totalizado biópsias de machos e fêmeas, e 6,4% quando selecionado apenas machos. Em estudos similares, a frequência variou de 2,4% a 27% [1,4,6,9,17].

A média de idade dos cães afetados no presente estudo foi de 11,1 anos. Dado semelhante foi descrito por diversos pesquisadores [1,4,6,17,18]. Cães criptorquidas com neoplasmas testiculares do presente trabalho apresentaram idade média inferior do que os com testículos localizados na bolsa escrotal, com média de 9,5 anos de idade. Há uma associação significativa entre criptorquidismo e o desenvolvimento de neoplasmas testiculares, principalmente, sertoliomas e seminomas [5,7,13,16]. Em um estudo semelhante verificou que a taxa de detecção de neoplasmas testiculares em cães com menos de 10 anos de idade foi significativamente associada ao criptorquidismo, sendo que 60% dos neoplasmas testiculares em criptorquidas foram identificados em cães entre seis e 10 anos de idade [9]. Estes dados corroboram com os achados do presente trabalho.

Tumor de células intersticiais de Leydig, seminoma e sertolioma são os tipos de neoplasmas testiculares mais comuns diagnosticados no presente trabalho, assim como descrito por diversas pesquisas semelhantes [3,4,14,17,18]. Em um estudo retrospectivo, o tumor de células intersticiais de Leydig foi o neoplasma mais frequente [6]. Outra pesquisa identificou o seminoma como o neoplasma mais prevalente, seguido pelo tumores de células intersticiais de Leydig, neoplasmas mistos de células germinativas e do estroma do cordão sexual e sertolioma [9]. No

estudo retrospectivo de Hayes & Pendergrass [5], o sertolioma foi o neoplasma testicular mais prevalente. Em humanos, aproximadamente 95% dos neoplasmas testiculares são originados das células germinativas [2].

No presente trabalho, 85,2% dos cães apresentaram neoplasma em um único testículo e 14,8% com envolvimento bilateral. Ainda, 19,0% dos cães apresentaram mais de um tipo de neoplasma testicular. Esta informação está de acordo com pesquisas, onde estabeleceram que 4% a 38,29% dos cães tinham mais de um tipo de neoplasma testicular [4,5,10,12,17,18]. A combinação de seminoma com o tumor de células intersticiais de Leydig foi a mais frequente neste estudo, similar ao observado na literatura [4,17]. Em relação aos casos bilaterais, dado do presente trabalho é semelhante com o achado em uma pesquisa, onde aproximadamente 14% dos cães apresentavam neoplasmas testiculares bilaterais [18].

Em 24,4% dos casos do presente trabalho relatam a ocorrência em cães criptorquidas, sendo o seminoma o neoplasma mais diagnosticado, seguido pela combinação de seminoma com o sertolioma. Pesquisas semelhantes relatam frequência de 4,5% a 56,3% [5,9,17]. Pesquisadores identificaram que o sertolioma e o seminoma ocorrem com maior frequência em cães criptorquidas [13]. Hayes & Pendergrass [5] avaliaram 54 cães com neoplasmas em testículos ectópicos, sendo 28 diagnosticados como tumor de células intersticiais de Leydig e 17 seminomas.

Alterações histológicas com características de malignidade, como invasão em vasos linfáticos e/ou sanguíneos, foram descritas em 22 casos de seminoma e um sertolioma, representando 5,5% de todos os casos do presente estudo. Em um trabalho semelhante,

3,0% dos neoplasmas apresentaram metástases para linfonodos regionais, sendo estes casos de sertolioma [17]. Švara *et al.* [18], verificaram células neoplásicas no interior dos vasos linfáticos e/ou sanguíneos em 19,9% dos casos de neoplasmas testiculares, sendo 34 seminomas, 20 sertoliomas e seis casos de tumores mistos de células germinativas e do estroma do cordão sexual. Metástases ocorrem em menos de 15% dos sertoliomas ou seminomas [1,19]. Metástases não foram observadas em casos de tumor de células intersticiais de Leydig em diversos estudos [1,11,18].

Os sinais clínicos descritos relacionados com feminização decorrente ao hiperestrogenismo do presente trabalho estão de acordo com diversos pesquisadores, sendo o sertolioma o neoplasma mais comum nestes casos [3,10,11]. O seminoma e tumor de células intersticiais de Leydig raramente estão associados com sinais de feminização [15], assim como observado no presente estudo. A manifestação clínica relacionada com o hiperestrogenismo é variável, caracterizada por alopecia, geralmente bilateral e simétrica, hiperpigmentação cutânea, adelgaçamento da epiderme, metaplasia escamosa do epitélio da próstata, ginecomastia, galactorreia, atrofia do prepúcio, atrofia do testículo não neoplásico, comportamento homossexual e aplasia de medula óssea [3,7,10]. A hiperplasia prostática é favorecida pelo desequilíbrio

hormonal, pois o estrógeno exerce papel importante na ativação da musculatura lisa do órgão e na produção de colágeno, elevando o estroma glandular, promovendo também aumento de receptores de andrógenos [11]. A maioria dos casos de neoplasmas testiculares são assintomáticos, muitas vezes é um achado incidental no momento do exame físico, ou verificado através de exames de imagem [8].

CONCLUSÕES

Neoplasmas testiculares são frequentes em cães e o tumor de células intersticiais de Leydig foi o mais diagnosticado no presente estudo. Os cães adultos e idosos foram os mais acometidos. O desenvolvimento de mais de um tipo de neoplasma testicular é comum em cães do presente trabalho, principalmente, a combinação entre o tumor de células intersticiais de Leydig e seminoma. Casos bilaterais foram comuns e características de malignidade foram identificadas em raros casos do presente estudo. Manifestações clínicas de feminização foram infrequentes nos casos de neoplasmas testiculares em cães do presente trabalho, sendo o sertolioma o neoplasma mais comumente associado às manifestações de hiperestrogenismo.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Dow C. 1962. Testicular tumours in the dog. *Journal of Comparative Pathology*. 72: 247-265.
- 2 Epstein J.I. 2010. O trato urinário inferior e sistema genital masculino. In: Robbins & Cotran (Eds). *Bases Patológicas das doenças*. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.995-1000.
- 3 Foster R.A. 2013. Sistema Reprodutivo do Macho. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (Eds). *Bases da Patologia em Veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.1336-1338.
- 4 Grieco V., Riccardi E., Greppi G.F., Teruzzi F., Iermano V. & Finazzi M. 2008. Canine testicular tumours: a study on 232 dogs. *Journal of Comparative Pathology*. 138(2-3): 86-89.
- 5 Hayes H.M. & Pendergrass T.W. 1976. Canine testicular tumors: epidemiologic features of 410 dogs. *International Journal of Cancer*. 18(4): 482-487.
- 6 Hohšteter M., Artukovic B., Severin K., Kurilj A.G., Beck A., Šoštarić-Zuckermann I.C. & Grabarevic Z. 2014. Canine testicular tumors: two types of seminomas can be differentiated by immunohistochemistry. *BMC Veterinary Research*. 10: 169.
- 7 Kennedy P.C., Cullen J.M., Edwards J.F., Goldschmidt M.H., Larsen S., Munson L. & Nielsen S. 1998. Histological classifications of tumors of the genital system of domestic animals. In: *World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals, Vol. IV, Armed Forces Institute of Pathology*. Washington D.C.: American Registry of Pathology, pp.17-18.
- 8 Lawrence J.A. & Saba C.F. 2013. Tumors of the Male Reproductive System. In: Withrow & MacEwen's. (Eds). *Small Animal Clinical Oncology*. 5th edn. St. Louis: Elsevier, pp.557-571.
- 9 Liao A.T., Chu P.Y., Yeh L.S., Lin C.T. & Liu C.H. 2009. A 12-year retrospective study of canine testicular tumors. *Theriogenology*. 71(7): 919-923.

- 10 Lipowitz A.J., Schwartz A., Wilson G.P. & Ebert J.W. 1973. Testicular tumours and concomitant clinical changes in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 163(12): 1364-1368.
- 11 Nascimento E.F, Santos R.L & Edwards J. 2016. Sistema Reprodutivo Masculino. In: Santos R.L. & Alessi A.C (Eds). *Patologia Veterinária*. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, pp.813-820.
- 12 Nødtvedt A., Gamlem H., Gunnes G., Grotmol T., Indrebø A. & Moe L. 2011. Breed differences in the proportional morbidity of testicular tumours and distribution of histopathologic types in a population-based canine cancer registry. *Veterinary and Comparative Oncology*. 9(1): 45-54.
- 13 Ortega-Pacheco A., Rodriguez-Buenfil J.C., Segura-Correa J.C., Bolio-Gonzalez M.E., Jiménez-Coello M. & Linde F.C. 2006. Pathological conditions of the reproductive organs of male stray dogs in the tropics: prevalence, risk factors, morphological findings and testosterone concentrations. *Reproduction in Domestic Animals*. 41(5): 429-437.
- 14 Patnaik A.K. & Mostofi F.K. 1993. A clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical study of mixed germ cell-stromal tumors of the testis in 16 dogs. *Veterinary Pathology*. 30(3): 287-295.
- 15 Peters M.A., de Rooij D.G., Teerds K.J., van Der Gaag I. & van Sluijs F.J. 2000. Spermatogenesis and testicular tumours in ageing dogs. *Journal of Reproduction and Infertility*. 120(2): 443-452.
- 16 Reif J.S. & Brodey R.S. 1969. The relationship between cryptorchidism and canine testicular neoplasia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 155(12): 2005-2010.
- 17 Santos R.L., Silva C.M., Ribeiro A.F.C. & Serakides R. 2000. Testicular tumors in dogs: frequency and age distribution. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 52(1): 25-26.
- 18 Švara T., Gombac M., Pogorevc E., Plavec T., Zrimšek P. & Pogacnik M. 2014. A retrospective study of canine testicular tumours in Slovenia. *Slovenian Veterinary Research*. 51(2): 81-88.
- 19 Takiguchi M., Iida T., Kudo T. & Hashimoto A. 2001. Malignant seminoma with systemic metastases in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 42(7): 360-362.