

Hiperplasia endometrial cística em uma coelha-doméstica (*Oryctolagus cuniculus domesticus*)

Cystic Endometrial Hyperplasia in a Domestic Rabbit (*Oryctolagus cuniculus domesticus*)

Bruna Zafalon da Silva¹, Aline Moure¹, Victória Regina de Queiroz Schmidt², Gabriela Capriolli²,
Laura Borowsky Bandeira¹, Marília Avila Valandro¹ & Rochelle Gorczak¹

ABSTRACT

Background: Cystic endometrial hyperplasia is a hormone-dependent disease induced by systemic increase in progesterone that can occur in several domestic species, such as the rabbit. This disease may be associated with sex steroid hormones, especially progesterone, and may be asymptomatic, and it is diagnosed using complementary imaging tests such as total abdominal ultrasound. However, surgical excisional biopsy with histopathological tissue analysis is the gold standard. This study reports a case of asymptomatic cystic endometrial hyperplasia in a female Miniature Lion Lop rabbit (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) treated with therapeutic ovariectomy.

Case: A domestic, adult, female Miniature Lion Lop rabbit (*Oryctolagus cuniculus domesticus*), aged approximately 5 years and weighing 3.2 kg, was referred to specialized care to undergo ovariectomy, an elective procedure. The tutor only reported the occurrence of a single episode of vulvar secretion more than 2 years ago, treated with antibiotics, with remission of clinical signs. In the intraoperative period after celiotomy, the uterine horn and uterine body showed a significant increase in volume, with abnormal color changes and tissue consistency; however, both changes were clinically asymptomatic. Subsequently, biopsy was performed during the ovariectomy procedure. The excised uterus and ovaries were placed in 10% formalin and histopathologically analyzed. The macroscopic histopathological examination of the sectioned tissue revealed a slight amount of brownish fluid inside the uterine horns, in addition to multiple cystic areas in the uterine mucosa. Microscopic examination revealed marked hyperplasia of well-differentiated endometrial epithelial cells, occasionally forming cystic structures of different sizes. Moderate congestion, mild multifocal hemorrhage, and mild multifocal inflammatory infiltrate in the lamina comprising lymphocytes and plasma cells were also observed. Therefore, a diagnosis of cystic endometrial hyperplasia with mild lymphoplasmacytic endometritis was made. Observation of the patient was recommended without therapeutic indication.

Discussion: Although the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia remains unknown, it is suggested that it is associated with the presence of sex steroids. Hence, this is a common disease in female rabbits, as they have non-seasonal polyestrous cycles and induced ovulation. Cystic endometrial hyperplasia may be asymptomatic or subclinical, without any significant clinical signs. Conversely, when associated with an infection such as pyometritis, the clinical signs include intermittent hematuria, anemia, lethargy, anorexia, and tenderness in the uterus on palpation. Although diagnosis can be made using total abdominal ultrasound and radiography, it can only be confirmed by the histopathological evaluation of the biopsied uterine tissue. Histopathological features of this disease include endometrial thickening with irregular glandular cystic elevations and hyperplasia of the pseudostratified cylindrical ciliated cells of the uterine glands. Furthermore, lymphoplasmacytic infiltrate is found in the uterine tissue, demonstrating an inflammatory reaction or bacterial infection concomitant with endometrial hyperplasia. In this case, the treatment of choice was therapeutic ovariectomy, which is considered curative in this disease. Thus, ovariectomy can resolve cystic endometrial hyperplasia in a domestic female Miniature Lion Lop rabbit.

Keywords: surgery, ovariectomy, rabbits, wildlife.

Descritores: cirurgia, ovariectomia, coelhos, animais selvagens.

DOI: 10.22456/1679-9216.119718

Received: 4 November 2021

Accepted: 20 January 2022

Published: 6 March 2022

¹Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário Ritter dos Reis (Uniritter), Porto Alegre, RS, Brazil. ²Núcleo de Conservação e Reabilitação de Animais Silvestres (PRESERVAS), Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre. CORRESPONDENCE: R. Gorczak [rochellegorczak@gmail.com]. Uniritter - Campus FAPA. Av. Manoel Elias n. 2001. CEP 91240-261 Porto Alegre, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

A hiperplasia endometrial cística é uma enfermidade de patogênese ainda desconhecida, sugestiva de ser hormônio-dependente [9]. Sua ocorrência em espécies domésticas é frequente podendo ser observada também em fêmeas de lagomorfos, com idade aproximada de quatro anos ou mais [4]. Esta enfermidade muitas vezes ocorre de forma assintomática, podendo evoluir para afecções mais graves, com manifestação de sinais clínicos, como por exemplo a piometrite [11]. As características histopatológicas da hiperplasia endometrial cística em coelhas incluem espessamento de endotélio, acompanhado de elevações císticas e glandulares irregulares e hiperplasia das células cilíndricas pseudoestratificadas do útero [9].

Sugere-se que esta enfermidade esteja associada aos hormônios esteróides sexuais, principalmente progesterona [2,5]. Os sinais clínicos da doença incluem hematúria intermitente, anemia, letargia, anorexia e útero firme à palpação [4,6]. A radiografia abdominal e a ultrassonografia abdominal auxiliam no diagnóstico, entretanto, a ovariossalpingohisterectomia terapêutica associada a histopatologia uterina (biópsia excisional) são utilizados para realizar o diagnóstico confirmatório, a fim de excluir os diagnósticos diferenciais e definir a abordagem terapêutica adequada para cada caso [4].

Partindo deste contexto, o presente estudo tem como objetivo relatar a ocorrência de hiperplasia endometrial cística em uma coelha-doméstica submetida ao procedimento de ovariossalpingohisterectomia.

CASO

Uma coelha-doméstica (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) adulta, da raça Mini Lyon, com 3,2 kg de massa corporal e idade aproximada de 5 anos foi encaminhada ao atendimento especializado para realização do procedimento eletivo de ovariossalpingohisterectomia pela linha mediana e acesso retroumbilical. A principal queixa relatada pelo tutor foram as alterações etológicas do paciente durante o período reprodutivo e o histórico da ocorrência de episódio único de secreção vulvar, tratada há mais de dois anos com antibiótico-terapia com remissão dos sinais clínicos.

No exame físico geral o animal não apresentava alterações dignas de nota, sendo realizada coleta de amostra de sangue periférico por venopunção da veia safena lateral, e onde então foram solicitados os exames

pré-operatórios como hemograma completo, proteína plasmática total, plaquetas, alanina aminotransferase e creatinina, não sendo observadas alterações.

A partir disto, foi indicado e realizado o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia. Para isto, como medicação pré-anestésica foi realizada a administração de midazolam¹ [Dormire® - 3 mg/kg, i.m.], cetamina² [Cetamin® - 20 mg/kg, i.m.] e butorfanol³ [Turbogesic® - 0,3 mg/kg, i.m.] e posteriormente foi realizada a venóclise da veia cefálica com cateter 26G (Figura 1A) e administrado dipirona³ [D-500® - 25 mg/kg, i.v.]. Após o relaxamento do paciente, foi realizada a intubação orotraqueal “às cegas” realizando a hiperextensão dorsal da cabeça e pescoço do paciente (Figura 1B e C), introduzindo na orofaringe o traqueotubo número 2,5 mediante o uso de lidocaína gel⁴ [Lidogel®]. A manutenção anestésica foi feita com vaporização de isoflurano¹ [Isoforine® em oxigênio a 100% em um sistema aberto (Baraka)]. Para uma melhor analgesia transoperatória foi realizada a anestesia epidural na região lombo-sacral (Figura 1D), com lidocaína 2% sem vasoconstritor¹ [Xylestesin2%® - 0,25 mL/kg], realizado com mandril de cateter 24G administração lenta do fármaco.

Com o paciente em plano anestésico cirúrgico e com tricotomia ampla da região abdominal, foi realizada uma antisepsia prévia com álcool 70%⁵ [Rialcool®]. Após indução anestésica e aferição dos parâmetros fisiológicos, o animal foi posicionado em decúbito dorsal e realizou-se a antisepsia cirúrgica com álcool 70% e clorexidina manipulada a 2%. Após a colocação do campo cirúrgico foi realizado o acesso retroumbilical na linha mediana.

Após a celiotomia, foram identificados o corno uterino e corpo uterino, contendo aumento de volume significativo, com alterações de coloração e consistência tecidual anormal (Figura 2). A partir disto, foi realizada a biópsia excisional do tecido, mediante a ovariossalpingohisterectomia. Para realização do procedimento foram localizados os ovários e região de ligamento próprio do ovário, onde foi realizada a técnica das 3 pinças modificadas, mediante a ligadura em massa do pedículo ovariano (plexo arteriovenoso) com fio sintético inabsorvível⁶ [mononylon® 3-0].

Após ambos os pedículos ligados, com a finalidade de isolar o corpo do útero e vasos, foram rompidos os ligamentos largo do útero e redondo. Com o auxílio de 3 pinças hemostáticas (técnica das 3 pinças) posicionadas no corpo uterino anterior as 2 cérvices, foi realizada a excisão em bloco dos tecidos

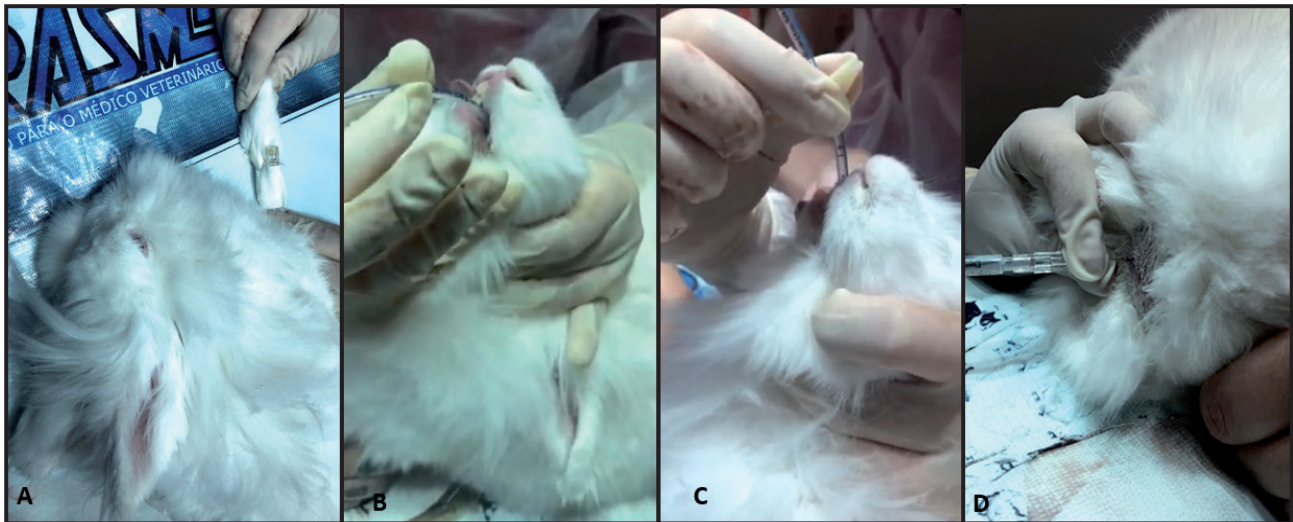


Figura 1. Coelha-doméstica (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) submetida à procedimento anestésico. A- Acesso venoso em cefálica. B & C- Técnica de intubação realizada às cegas. D- Realização de anestesia epidural.

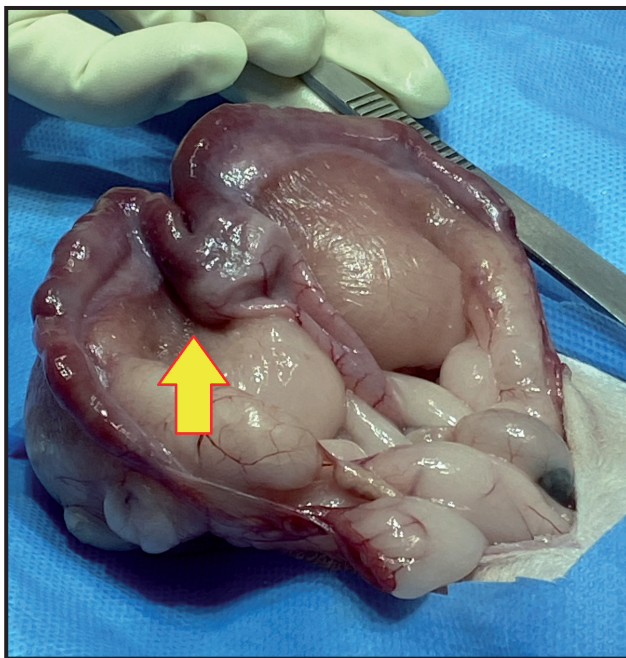


Figura 2. Alterações macroscópicas em cornos uterinos e corpo uterino (seta) de coelha-doméstica (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) submetido a celiotomia exploratória.

e realizada ligadura transfixante no corpo do útero excedente próximo às cérvices e após a hemostasia, foi realizada a sutura de Lembert no coto uterino devido ao espessamento, mediante o uso de fio absorvível sintético⁶ [poligalactina 910® 3-0].

Após a inspeção da cavidade quanto a ausência de hemorragias, foi realizada a omentização na região de coto uterino e a celiorrafia. A abdominorrafia e redução do subcutâneo foram realizados com padrão simples contínuo interrompido, mediante uso de fio de absorvível sintético⁶ [poligalactina 910® 3-0] e a dermorrafia com fio sintético inabsorvível⁶ [mo-

nonylon® 2-0], padrão simples interrompido. Durante o transoperatório não foram observadas intercorrências anestésicas e cirúrgicas e, ao término do procedimento, foi utilizado o reversor flumazenil⁷ [Flumazenil® - 0,5 mg/kg, i.m.], e a paciente foi extubada em cerca de 10 min quando retornou a apresentar os sinais de deglutição. No pós-operatório a paciente recebeu cloridrato de tramadol¹ [Tramadol® - 5 mg/kg, v.o., a cada 12 h, durante 5 dias], dipirona⁸ [Novalgina® - 25 mg/kg, v.o., a cada 8 h, durante 5 dias], meloxicam⁹ [Maxicam® - 0,2 mg/kg, i.m., a cada 24 h, durante 3 dias] e enrofloxacin¹⁰ [Enrologic® - 5 mg/kg, v.o., a cada 24 h, durante 5 dias]. Foi recomendada a troca de curativo e limpeza de ferida cirúrgica diária e remoção dos pontos de pele com 10 dias de pós-operatório.

O útero e ovários excisados foram acondicionados em formalina 10% e encaminhados a análise histopatológica. Ao exame histopatológico macroscópico foi observada presença de cornos e corpo uterino, ovários e gordura adjacente medindo 10,0 cm de comprimento por 1,5 cm de largura e 1,2 cm de altura. Ao corte observou-se discreta quantidade de líquido acastanhado no interior dos cornos uterinos, além de múltiplas áreas císticas na mucosa uterina. Ao exame microscópico, observou-se acentuada hiperplasia das células epiteliais bem diferenciadas endometriais, formando ocasionalmente estruturas císticas de diferentes tamanhos. Além disso, evidenciou-se moderada congestão, discreta hemorragia multifocal e discreto infiltrado inflamatório multifocal na lâmina, composto por linfócitos e plasmócitos. A partir disto foi diagnosticada a hiperplasia endometrial cística,

apresentando discreta endometrite linfoplasmocitária, sendo recomendada a observação do paciente, sem indicação terapêutica.

DISCUSSÃO

No presente caso os exames pré-operatórios realizados não apresentaram alterações compatíveis com a enfermidade diagnosticada no pós-operatório da paciente. A hiperplasia pode ser assintomática, todavia há casos em que há apresentações de sinais clínicos como hematúria intermitente, anemia e prostração, sendo semelhantes aos sinais do adenocarcinoma uterino [4,6]. Por outro lado, quando não está associada à infecção, a hiperplasia endometrial cística pode progredir de forma subclínica e não desencadear sinais clínicos significativos, corroborando com este relato [7]. Assim como neste caso, o diagnóstico ocorre nos seus estágios finais, quando está acompanhada de piometrite, mucometra ou hemometra, ou apenas durante a OSH eletiva [1,9].

A presença de secreção vaginal no histórico do animal, somado à sua ausência na histopatologia, demonstram que o animal apresentou no passado uma provável piometrite subclínica ou de baixo grau, tendo sido tratada clinicamente e anteriormente à OSH com terapia antimicrobiana, já que, em piometrites não críticas, pode-se optar pela terapia clínica utilizando antimicrobianos de amplo espectro, associado a monitorização intensiva [11]. O tratamento deve ser imediato, tendo em vista as chances de ocorrência de uma endotoxemia e septicemia que a doença pode desencadear [8].

O diagnóstico de hiperplasia endometrial cística no presente caso foi baseado no laudo histopatológico, pós-cirúrgico, sendo que os achados estão de acordo com os encontrados na literatura. O endométrio hiperplásico à histopatologia encontra-se espessado, com elevações císticas glandulares e irregulares, além da hiperplasia de células cilíndricas ciliadas pseudoestruturadas das glândulas uterinas, características que corroboram com as encontradas no laudo do animal relatado [3,12]. Entretanto, neste caso, foi observada à microscopia moderada congestão, discreta hemorragia multifocal e discreto infiltrado inflamatório linfoplas-

mocitário concomitantes. O endométrio hiperplásico constantemente se encontra inflamado e infectado, facilitando o desenvolvimento de uma piometrite [9]. Desta forma, a infiltração linfoplasmocitária intersticial, como se apresentava o endométrio uterino neste caso relatado, é um achado comum [10]. Uma hipótese para a ocorrência destes infiltrados seria uma reação inflamatória e infecções bacterianas crônicas de baixo grau e subclínicas, que se desenvolvem durante o proestro e o estro [7]. A hiperplasia endometrial pode ser classificada em 4 graus. O I grau caracteriza-se pelo espessamento do endométrio, com elevações císticas irregulares e com ausência de inflamação no endométrio. Já o II e o III grau correspondem a produção e acúmulo de líquido no lúmen uterino e pela presença de cistos endometriais, diferentemente do IV grau, na qual há proliferação de microrganismos e contaminação do conteúdo mucoide, resultando em piometrite [3]. A partir desta classificação, o animal relatado apresentava uma hiperplasia endometrial cística de grau II/III devido principalmente à presença de células inflamatórias na microscopia.

Por fim, conclui-se que a utilização da técnica de ovariosalpingohisterectomia possibilitou a resolução da enfermidade assintomática em uma coelha-doméstica (*Oryctolagus cuniculus domesticus*).

MANUFACTURERS

¹Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

²Syntec do Brasil Ltda. Cotia, SP, Brazil.

³Zoetis Inc. Parsippany-Troy Hills, Nova Jersey, EUA.

⁴Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. Anápolis, GO, Brazil.

⁵Rio Química Indústria Farmacêutica S.A. São José do Rio Preto, SP, Brazil.

⁶Shalon Fios Cirúrgicos Ltda. São Luís de Montes Belos, GO, Brazil.

⁷União Química Farmacêutica Nacional S.A. Embu-Guaçu, SP, Brazil.

⁸Sanofi-Aventis Brasil Farmacêutica S.A. São Paulo, SP, Brazil.

⁹Ourofino Saúde Animal Ltda. Cravinhos, SP, Brazil.

¹⁰Pharmalogic Indústria e Comércio Ltda. Jacareí, SP, Brazil.

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 **Bertram C.A., Müller K. & Klopffleisch R. 2018.** Genital Tract Pathology in Female Pet Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): a Retrospective Study of 854 Necropsy Examinations and 152 Biopsy Samples. *Journal of Comparative Pathology*. 164: 17-26.
- 2 **Bigliardi E., Parmigiani E., Cavirani S., Luppi A., Bonati L. & Corradi A. 2004.** Ultrasonography and cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Reproduction in Domestic Animals*. 39(3): 136-40.
- 3 **Fontbonne A. 2020.** Small animal reproduction: Scientific facts versus dogmas or unverified beliefs. *Theriogenology*. 150: 464-470.
- 4 **Lord B. & Mancinelli E. 2014.** Urogenital system and reproductive disease. In: Meredith A. & Lord B. (Eds). *BSAVA Manual of Rabbit Medicine*. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, pp.191-204.
- 5 **Nasrin A., Baharak A. & Reza K. 2012.** Concurrent cystic endometrial hyperplasia, ovarian luteoma and biliary cyst adenoma in an aged rabbit (*Oryctolagus cuniculus*): case report and literature review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2(3): 1975-1978.
- 6 **Paré J.A. & Murphy J.P. 2003.** Disorders of the Reproductive and Urinary Systems. In: Quesenberry K.E. & Carpenter J.W. (Eds). *Ferrets, Rabbits, and Rodents Clinical Medicine and Surgery*. 2nd edn. St. Louis: Elsevier/Saunders, pp.183-193.
- 7 **Qian C., Jiang C. & Hou J. 2020.** The endometrium histopathology and cell ultrastructure in bitches with pyometra induced using progesterone and *Escherichia coli*. *Tissue and Cell*. 67: 101414.
- 8 **Schlafer D.H. 2012.** Diseases of the Canine Uterus. *Reproduction in Domestic Animals*. 47 (6): 318-322.
- 9 **Schlafer D.H. & Gifford A.T. 2008.** Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. *Theriogenology*. 70(3): 349-58.
- 10 **Veiga G.A., Miziara R.H., Angrimani D.S., Papa P.C., Cogliati B. & Vannucchi C.I. 2017.** Cystic endometrial hyperplasia-pyometra syndrome in bitches: identification of hemodynamic, inflammatory, and cell proliferation changes. *Biology of Reproduction*. 96(1): 58-69.
- 11 **Voorwald F.A. 2014.** Aspectos clínicos, histopatológicos e expressão gênica do endométrio de cadelas acometidas por hiperplasia endometrial cística, mucometra e piometra. 299f. Jaboticabal, SP. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) - Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Campus de Jaboticabal, da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".
- 12 **Woźna-Wysocka M., Rybska M., Błaszak B., Jaśkowski B.M., Kulus M. & Jaśkowski J.M. 2021.** Morphological changes in bitches endometrium affected by cystic endometrial hyperplasia - pyometra complex - the value of histopathological examination. *BMC Veterinary Research*. 17: 174. doi.org/10.1186/s12917-021-02875-0