

Tumor neuroendócrino em coração de cão

Neuroendocrine Tumor Involving the Heart of a Dog

Acauã Belém Barreto Batista de Oliveira¹, Carolina do Valle Aben-Athar², Mário dos Santos Filho², Alexandre José Rodrigues Bendas³, Sara Maria de Carvalho e Suzano⁴, Daniel de Almeida Balthazar³ & Vivian de Assunção Nogueira Carvalho⁵

ABSTRACT

Background: Neuroendocrine tumors are epithelial tumors with predominant neuroendocrine differentiation. Ectopic thyroid carcinoma develops in the ectopic thyroid parenchyma, in the anterior mediastinum, being an important differential diagnosis of paraganglioma, although occurring less frequently than the same. The cells invade the mediastinal fat reaching the adventitia of the aorta. There is a possibility of metastatic formations in the lung, kidneys, and pancreas. A supporting treatment was provided. The present study proposes the exposition and description of a case of neuroendocrine tumor in the heart, considering the rarity of the involvement of this tumor in the canine species.

Case: A 9-year-old American Bulldog male canine was treated at home in the city of Rio de Janeiro. On clinical examination, dyspnea, edema of the hind limbs and an increase in abdominal volume were observed. With the suspicion of congestive heart failure, mainly on the right, cardiac exams were requested. Because it was an aggressive animal, sedation was performed with a combination of tiletamine and zolazepam. During cardiac auscultation, the presence of S4 was noticed, characterizing a gallop rhythm. No alterations were observed on the electrocardiographic examination. The echocardiogram showed a tumor mass in the atrium and dilation of the venous return vessels. The tumor enveloped 80% of the atrium of a 9-year-old male American Bulldog. The abdominocentesis procedure was performed to drain abdominal free fluid. Furosemide, enalapril and digoxin were prescribed as a treatment. Three months after the start of treatment, the animal presented intense dyspnea that culminated in the death of the patient, who later had the body sent for necropsy and subsequent tissue collection for histopathological analysis. Based on the immunohistochemical markers chromogranin and synaptophysin, the work here presented describes a case of a neuroendocrine tumor suggestive of paraganglioma involving a dog's heart.

Discussion: Brachycephalic dogs, such as Boxers, Bulldogs and Boston Terriers, are predisposed to the development of paragangliomas. The genetic predisposition is related to hyperplasia of the carotid bodies generated by chronic hypoxia, resulting from obstructive processes in the airways. As the reported dog is an American Bulldog, the possibility of the tumor in question was reinforced. Paragangliomas are more frequent in males from nine to thirteen years of age, commonly associated with other endocrine neoplasms. It is also an important marker present in paragangliomas. In contrast to the literature, the report points to a neuroendocrine tumor suggestive of paraganglioma, without eliminating the possibility of an ectopic thyroid tumor, because although TTF-1 appears in most thyroid tumors, not all of them are present, although it is very suggestive. Treatment in question, attributed to the control of right congestive heart failure, although with little effect, denotes that the obstructive process of the return pathway, even with the use of drugs that prevent congestion, did not delay the evolution of the disease. However, it is observed that the treatment resources for these tumors, whether by surgical or chemotherapy option, also have few answers. The lack of literature on ectopic thyroid tumors influences the diagnosis of paraganglioma. Thus, clinical and complementary findings, mainly along with immunohistochemistry, were essential in the diagnosis of neuroendocrine tumor. After 3 months of the start of the treatment, the animal died.

Keywords: heart base tumor, Immunohistochemical diagnosis, heart, dog.

Descritores: tumor neuroendócrino, diagnóstico Imuno-histoquímico, coração, cão.

DOI: 10.22456/1679-9216.124885

Received: 8 November 2022

Accepted: 20 March 2023

Published: 6 May 2023

¹Private Veterinary Parctitioner, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. ²Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária; ³Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária & Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública (DESP), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Seropédica, RJ. ⁴Escola de Veterinária, Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro. CORRESPONDENCE: D.A. Balthazar [danielbalthazar@yahoo.com.br]. DESP - UFRRJ. Rodovia BR 465, Km 07. Zona Rural. CEP 23890-000 Seropédica, RJ, Brazil.

INTRODUÇÃO

Os tumores envolvendo o coração são comuns nos caninos, apresentando-se de forma primária e metastática [15]. Dentre esses, o linfoma, o hemangiossarcoma, o paraganglioma e o carcinoma ectópico de tireóide ocorrem com maior frequência [8,15,16].

O quimiodectoma é uma neoplasia originada nos corpos aórticos, sendo um tumor de base cardíaca. Algumas literaturas o chamam de paraganglioma devido a sua origem embriológica, derivado da crista neural composta por células paraganglionares; enquanto outras referem-se como carcinoma ou adenoma de corpo aórtico [14].

O paraganglioma é o segundo tumor mais frequente nos caninos [15,16], ocorrendo comumente em idosos e braquicefálicos, como Boxer, Bulldog e Boston Terrier [11]. Se desenvolve nos receptores sensoriais do sistema circulatório, envolvidos em mudanças de pH, tensão de O₂ e CO₂, pressão arterial e frequência cardiorrespiratória [7,6,9], localizados principalmente no corpo aórtico e carotídeo [1,10,11]. Os de corpo aórtico são 5 vezes mais comuns que os de corpo carotídeo [6], sendo a forma benigna a mais encontrada [2].

O carcinoma ectópico de tireoide se desenvolve no parênquima tireoidiano ectópico, no mediastino anterior, sendo um importante diagnóstico diferencial do paraganglioma [11-13], porém ocorrendo com menor frequência que o mesmo [15,16]. As células invadem a gordura mediastinal chegando à adventícia da aorta [6]. Existe a possibilidade de formações metastáticas [13,14,17,18].

O presente trabalho propõe a exposição e descrição de um caso de tumor neuroendócrino no coração, considerando a raridade do acometimento na espécie canina, bem como a carência de literaturas aprofundadas sobre o tema.

CASO

Um canino, macho, da raça Buldogue Americano, de 9 anos de idade, foi atendido a domicílio na cidade Rio de Janeiro. Ao exame clínico observou-se dispneia, edema de membros posteriores e aumento de volume abdominal. Suspeitando-se de insuficiência cardíaca congestiva, principalmente direita, foram solicitados exames cardiológicos. Por se tratar de um animal agressivo, foi realizada sedação com associação de tiletamina e zolazepam¹ (Zoletil® - 4 mg/kg,

via dardo anestésico). Durante a ausculta cardíaca percebeu-se presença se S₄, caracterizando ritmo de galope. Não foram observadas alterações ao exame eletrocardiográfico. No ecocardiograma foi observada uma massa tumoral que ocupava 80% dos átrios e dilatação dos vasos de retorno venoso [19].

O procedimento de abdominocentese foi realizado para drenagem de líquido livre abdominal. Foram prescritos furosemida² [Lasix® - 2 mg/kg, TID, uso contínuo]; enalapril³ [Enalapril genérico Medley® - 0,2 mg/kg, TID, uso contínuo] e digoxina⁴ [Digoxina AspenPharma® - 0,01 mg/kg, BID, uso contínuo]. Após 3 meses do início do tratamento, o animal apresentou intensa dispneia que culminou no óbito do paciente, que posteriormente teve o corpo encaminhado para necropsia e posterior coleta de tecido para análise histopatológica.

Os exames macro e microscópicos foram inconclusivos, sendo solicitado o exame de imuno-histoquímica para a finalização do diagnóstico. Foram utilizados os marcadores Vimentina⁵, CK-Pan⁵ e Sinaptofisina⁵, os 2 primeiros se apresentaram negativos, não se tratando de um tumor de origem mesenquimal e epitelial (Figuras 1 & 2). A sinaptofisina se apresentou positiva, concluindo-se tratar de um tumor neuroendócrino (Figura 3). Por suspeitar-se de paraganglioma ou tumor ectópico de tireoide, repetiu-se o exame imuno-histoquímico, que afastou a possibilidade do tumor ectópico de tireóide em virtude do TTF-1 (Fator de transcrição da tireoide-1⁵) negativo e cromogranina⁵ positivo, favorecendo o diagnóstico de paraganglioma.

DISCUSSÃO

Os tumores ectópicos de tireoide e os paragangliomas estão presentes de forma primária na base do coração [15,16], de forma que tanto o primeiro [13] como o segundo [2] podem invadir a parede atrial, se infiltrando no lúmen do mesmo, ocasionando um processo obstrutivo do fluxo sanguíneo, como no presente relato, onde 80% dos átrios do animal estavam ocupados pelo tumor.

Na imuno-histoquímica a sinaptofisina e a cromogranina são importantes marcadores neuroendócrinos, sendo a cromogranina A um marcador muito utilizado para detecção e diferenciação dos tipos de tumores ectópicos [5]. O mesmo também se trata de um importante marcador presente nos paragangliomas [1]. Em contraste com a literatura, o relato aponta para um

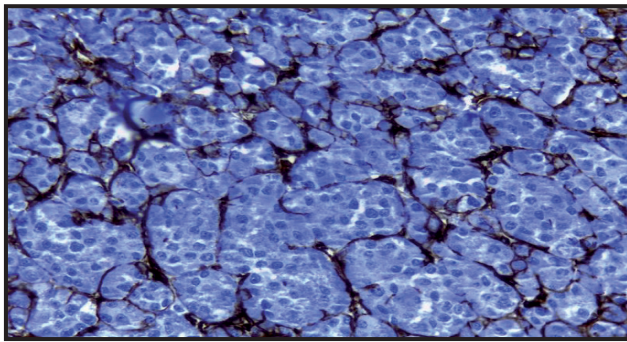


Figura 1. Imagem do tumor de origem neuroendócrina, sob técnica de imuno-histoquímica, observando-se células tumorais negativas para anticorpo anti-vimentina (clone V9). Contra-coloração hematoxilina [obj.40x].

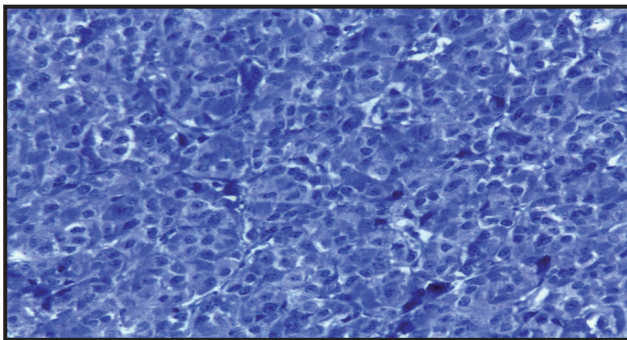


Figura 2. Imagem do tumor de origem neuroendócrina, sob técnica de imuno-histoquímica, observando-se células tumorais negativas para anticorpo anti-CK-Pan (clone AE1/AE3). Contra-coloração hematoxilina [obj.40x].

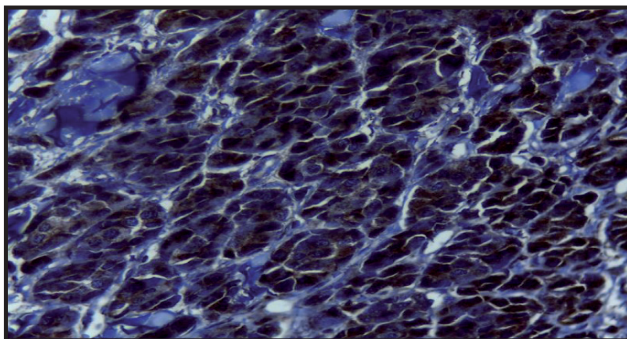


Figura 3. Imagem do tumor de origem neuroendócrina, sob técnica de imuno-histoquímica, observando-se células tumorais negativas para anticorpo anti-Sinaptofisina (clone SY38). Contra-coloração hematoxilina [obj.40x].

tumor neuroendócrino sugestivo de paraganglioma, sem eliminar a possibilidade de um tumor ectópico de tireoide, pois apesar do TTF-1 aparecer em grande parte dos tumores tireoidianos, não são todos que se apresentam-se positivos [12], embora seja muito sugestivo.

Cães braquicefálicos, como Boxer, Buldogue e Boston Terrier apresentam pré-disposição para o desenvolvimento dos paragangliomas [1,6,10,11]. A

predisposição genética se relaciona a hiperplasias dos corpos carotídeos geradas por hipóxia crônica, decorrente aos processos obstrutivos das vias aéreas. Como o cão relatado se trata de um Buldogue Americano, reforçou-se a possibilidade do tumor em questão. Os paragangliomas são mais frequentes em machos de 9 a 13 anos de idade, comumente associados com outras neoplasias endócrinas [1]. Desta forma, corroborando com o presente achado, onde o animal era um macho de nove anos, contudo sem apresentar outras neoplasias concomitantes.

Também foi observado metástases do carcinoma ectópico de tireoide para o pulmão, rins e pâncreas [3-5], enquanto outros autores referem a metástases do carcinoma de corpo carotídeo para o pulmão, rins, fígado e linfonodos, com baixo índice de metástases do carcinoma de corpo aórtico [2,15], sendo com características infiltrativas como o observado pelo presente relato.

O tratamento em questão, atribuído o controle da insuficiência cardíaca congestiva direita, embora com pouco efeito, denota que o processo obstrutivo da via de retorno, mesmo com uso de fármacos que impedissem a congestão, não retardou a evolução da doença. Muito embora, observa-se que os recursos de tratamento para estes tumores, seja por opção cirúrgica ou quimioterápica, também possuem poucas respostas [15].

A carência de literaturas acerca dos tumores ectópicos de tireoide influenciam no direcionamento ao diagnóstico de paraganglioma. Desta forma, os achados clínicos e complementares, principalmente junto a imuno-histoquímica, foram essenciais no diagnóstico de tumor neuroendócrino.

MANUFACTURERS

¹Virbac S.A. Carros, LT, France.

²Sanofi France. Paris, Île-de-France, France.

³Sanofi Medley Farmacêutica Inc. Campinas, SP, Brazil.

⁴Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

⁵Cell Marque Tissue Diagnostics. Rocklin, CA, USA.

Funding. The present work was carried out with support of the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel Brazil (CAPES)-Financing Code 001.

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

REFERENCES

- 1 **Brown P.J., Rema A. & Gartner F. 2003.** Immunohistochemical characteristics of canine aortic and carotid Body Tumours. *Journal of Veterinary Medicine*. 50(1): 140-144.
- 2 **Capen C.C. 1998.** Sistema endócrino. In: Carlton W.W. & McGavin M.D. *Patologia Veterinária Especial de Thomson*. 2.ed. São Paulo: Artmed, pp.266-304.
- 3 **Carvalho T.F., Coelho H.E. & Maria F. 2011.** Ocorrência De Quimiodectoma em Tronco Carotídeo De Cão. *PubVet*. 5(31): 1-14.
- 4 **Costa R.C. 2009.** Neoplasias do sistema nervoso. In: Daleck C.R., De Nardi A.B. & Rodaski S. (Eds). *Oncologia em Cães e Gatos*. São Paulo: Roca, pp.411-436.
- 5 **Gut P., Czarnywojtek A. & Fischbach J. 2016.** Chromogranin A – Unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Archives of Medicine Science*. 12(1): 1-9.
- 6 **Hardcastle M.R., Meyer J. & McSporran K.D. 2015.** Pathology in practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 247(7): 755-757.
- 6 **Hays H.M. & Sass B. 1988.** Chemoreceptor neoplasia: a study of the epidemiological features of 357 canine cases. *Journal of Veterinary Medicine*. 35(1): 401-408.
- 7 **Holscher M.A., Davis B.W. & Wilson R.B. 1986.** Ectopic Thyroid Tumor in a Dog: Thyroglobulin, Calcitonin, and Neuron-Specific Enolase Immunocytochemical Studies. *Veterinary Pathology*. 23(1): 778-779.
- 7 **Junqueira L.C. & Carneiro J. 2013.** *Histologia Básica, Texto & Atlas*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.83-84.
- 8 **Klimstra D.S., Modlin I.R. & Coppola D. 2010.** The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. *Nanets Guidelines*. 39(6): 767-774.
- 9 **Le Couteur R.A. & Withrow S.J. 2007.** Tumors of the nervous system. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (Eds.) *Withrow & Macewen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn. St. Louis: Saunders Elsevier, pp.676-680.
- 10 **MCentee M.C. & Dewey C.W. 2013.** Tumors of the nervous system. In: Withrow S.J., Vail D.M. & Page R.L. (Eds). *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5th edn. St. Louis: Saunders Elsevier, pp.583-595.
- 11 **Meuten D.J. 2020.** *Tumors in Domestic Animals*. 4th edn. Ames: Iowa State Press, pp. 642-696.
- 12 **Morita C., Tanaka M. & Noguchi S. 2020.** An aortic body carcinoma with sarcomatoid morphology and chondroid metaplasia in a French Bulldog. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 82(5): 576-579.
- 13 **Ramos-Vara J.A., Miller M.A., Johnson G.C. & Pace W. 2002.** Immunohistochemical Detection of Thyroid Transcription Factor-1, Thyroglobulin, and Calcitonin in Canine Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Thyroid Gland. *Veterinary Pathology*. 39(1): 480-487.
- 14 **Rezende R.S., Eurides D. & Coelho H.E. 2018.** Prevalência, Aspectos Clínicos E Anatomopatológicos de Paraganglioma de Corpo Aórtico E Carotídeo Em Cães. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*. 20(3): 127-132.
- 15 **Stephens L.C., Sauders W.J. & Jaenke R.S. 1982.** Ectopic Thyroid Carcinoma with Metastases in Beagle Dog. *Veterinary Pathology*. 19(1): 669-675.
- 16 **Summers B.A., Cummings J.F. & De Lahunta A. 1995.** Diseases of the peripheral nervous system. In: Summers B.A., Cummings J.F. & De Lahunta A. (Eds). *Veterinary Neuropathology*. St. Louis: Mosby, pp.472-501.
- 17 **Yamamoto S., Fukushima R. & Hirakawa A. 2013.** Histopathological and immunohistochemical evaluation of malignant potential in canine aortic body tumours. *Journal of Comparative Pathology*. 149(2-3): 82-191.
- 18 **Ware W.A. & Hopper D.L. 1999.** Cardiac Tumors in Dogs: 1982–1995. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 13(1): 95-103.
- 19 **Walter J.H. & Rudolph R. 1996.** Systemic, Metastatic, Eu- and Heterotope Tumours of the Heart in Necropsied Dogs. *Journal of Veterinary Medicine*. 43(1): 31-45.