

## Tumor neuroendócrino de paratireóide localizado na traqueia de uma cadela

Parathyroid Neuroendocrine Tumor Located in the Trachea of one Bitch

Lygia Silva Galeno<sup>1</sup>, Tiago Barbalho Lima<sup>1,2</sup>,  
Lucas Magno Santos de Jesus<sup>3</sup>, Thais Nascimento de Andrade Oliveira Cruz<sup>4</sup>,  
Victor Hugo Azevedo Carvalho<sup>5</sup> & Adriana Vivian Costa Araújo Dourado<sup>6</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Neuroendocrine tumors make up a family of neoplasms that can be found in different tissues and organs, including those that do not usually contain neuroendocrine cells. These tumors are diagnosed based on histopathological examination and the presence of neuroendocrine markers in the immunohistochemical examination, including neuron-specific enolase (NSE), chromogranin A and synaptophysin. This paper describes the occurrence of a parathyroid neuroendocrine tumor located in the lumen of the trachea of one bitch, and characterizes its clinical evolution.

**Case:** A 10-year-old bitch of Siberian Husky breed, suffering for a week from reported symptoms of coughing and dyspnea, was treated at the private Veterinary, São Luís, MA, Brazil. After a clinical evaluation, additional tests were requested, including a chest X-ray, complete blood count, assessment of renal (urea, creatinine) and liver function (albumin, ALT, AST, alkaline phosphatase), and abdominal ultrasound, all of which fell within the normal limits. The chest X-ray revealed a 2.1 cm x 1.2 cm formation in the region of the thoracic trachea. An electrocardiogram was performed, but revealed no changes. The patient underwent a tracheoscopy for excisional biopsy of the mass, using a polyp forceps. The biopsy material was subjected to histopathological and immunohistochemical analysis, which confirmed that it was a parathyroid neuroendocrine tumor containing immunoreactive neuron-specific enolase and calcitonin. A chest tomography was requested, but was not performed. After a parathyroid neuroendocrine tumor was diagnosed, additional complementary tests were carried out to examine changes in the thyroid and parathyroid, which included measurement of ionized calcium, post-dialysis free T4, total T4, sodium, chlorine, potassium and cervical ultrasound. These tests indicated mild hypercalcemia and hyponatremia. The patient was monitored clinically for 30 days, after which the symptoms of dyspnea and cough returned. The patient was subjected to tracheoscopy, which revealed a new tumor growth in the same location. Soon thereafter, the patient died.

**Discussion:** Parathyroid neuroendocrine tumors are rare in dogs, and no reports were found of this type of neoplasm located in the trachea. The patient in this case report presented a mass in the intraluminal portion of the thoracic trachea, which led to the manifestation of respiratory obstruction. Neuroendocrine tumors may develop in tissues that do not contain neuroendocrine cells, such as the trachea. Furthermore, malignant neoplasms have the characteristic of inducing the dissemination of tumor cells that can implant themselves in other tissues, although no neoplastic lesion was found other than in the trachea in the patient of this case report. The treatment of tracheal neoplasms involves surgical resection and tracheal anastomosis. However, this is a complex surgical procedure, especially if it involves the intrathoracic trachea. In this patient, no surgical treatment was performed due to the rapid evolution of the disease and the lack of tomographic diagnosis for adequate surgical planning. Neuroendocrine tumors, albeit rare, have been described before in different anatomical locations in dogs. It is concluded that the neuroendocrine tumor of the patient in this case demonstrated an aggressive evolution with a poor prognosis and low survival rate after diagnosis.

**Keywords:** tracheal tumors, neuron-specific enolase, calcitonin.

**Descritores:** tumor traqueal, neuro enolase específica, calcitonina.

DOI: 10.22456/1679-9216.140629

Received: 27 August 2024

Accepted: 7 December 2024

Published: 30 January 2025

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA), <sup>2</sup>Departamento das Clínicas Veterinárias & <sup>3</sup>Hospital Veterinário Universitário (HVU), Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), São Luís, MA, Brazil. <sup>4</sup>Instituto Federal de Minas Gerais (IFMG), Campus Bambuí, Bambuí, MG, Brazil. <sup>5</sup>Hospital Veterinário Petmania, São Luís, MA. <sup>6</sup>Diagnóstico Exame de Imagem Veterinária, São Luís, MA. CORRESPONDENCE: L.S. Galeno [lygiagaleno@outlook.com]. PPGCA - UEMA. Cidade Universitária Paulo VI. CEP 65055-310 São Luís, MA, Brazil.

## INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos compõem uma família de neoplasias com distintas características morfológicas, funcionais e comportamentais. Podem ser encontrados em diferentes tecidos e órgãos, incluindo aqueles que normalmente não contêm células neuroendócrinas [3]. Em cães, tumores neuroendócrinos já foram descritos no fígado, vesícula biliar e coróide [6,8,10].

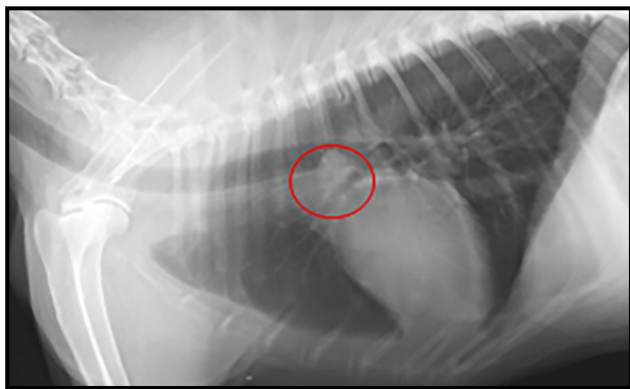
Os sinais clínicos dependem do órgão afetado e o diagnóstico é realizado através do exame histopatológico e da presença de marcadores neuroendócrinos no exame de imunoistoquímica, incluindo enolase neurônio-específica (NSE), cromogranina A e sinaptofisina [3,10].

Neoplasias de paratireoide e traqueia são raras e incomuns em cães. Estridor inspiratório, tosse improdutiva, intolerância a exercícios, cianose, dispnéia e colapso em caso de obstrução grave são alguns sinais clínicos observados em pacientes com neoplasias na traqueia [2,13].

Neoplasia neuroendócrina de paratireoide com localização em traqueia não foi descrita em cães e a luz do nosso conhecimento, este é o primeiro relato que retrata esse tipo de neoplasia nesta localização. O objetivo desse trabalho é descrever a ocorrência de uma neoplasia neuroendócrina de paratireóide com localização intraluminal na traqueia de uma cadela e caracterizar a sua evolução clínica.

## CASO

Uma cadela da raça Husky Siberiano, 10 anos de idade, com queixa de tosse e dispnéia havia uma semana, foi atendida em um hospital veterinário na



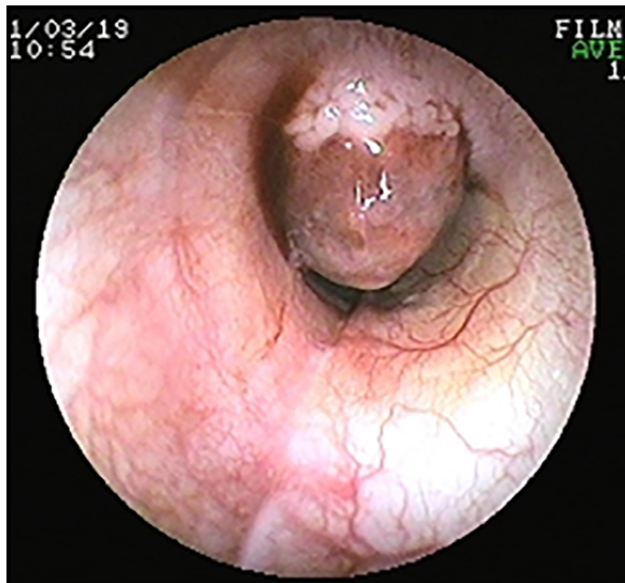
**Figura 1.** Imagem radiográfica de tórax em projeção latero-lateral esquerda. Observar formação em traqueia torácica medindo 2,1 x 1,2 cm (círculo vermelho).

cidade de São Luís-MA. A paciente não tinha histórico de doenças anteriores e comorbidades. No exame físico a cadela apresentava parâmetros fisiológicos normais, com exceção da frequência respiratória que se encontrava aumentada (68 movimentos respiratório por minuto) e dispnéia inspiratória leve.

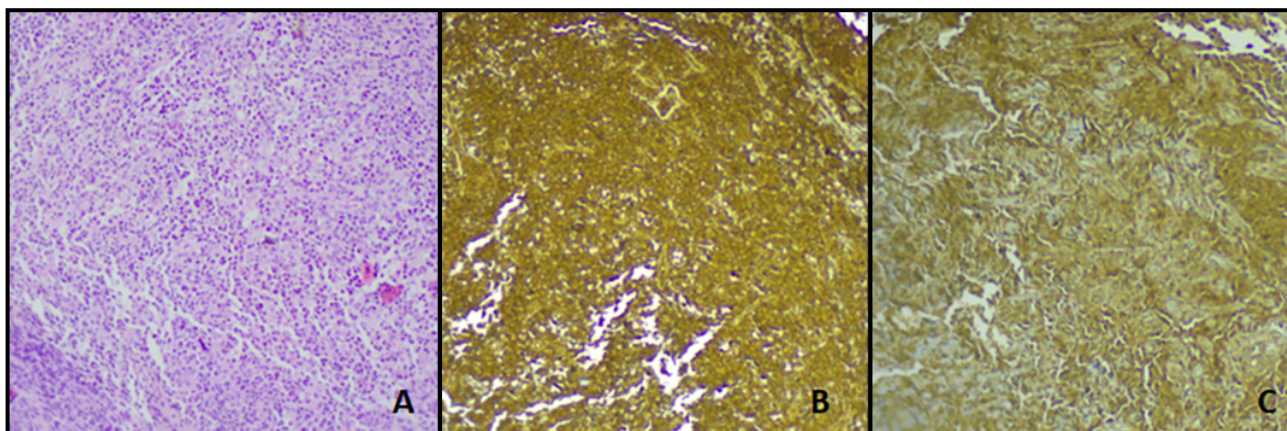
Após o exame físico, foram solicitados exames complementares que incluíram radiografia de tórax, hemograma, avaliação da função renal (ureia, creatinina) e hepática (albumina, ALT, AST, fosfatase alcalina) e ultrassonografia abdominal. Os mesmos encontravam-se dentro da normalidade. A radiografia de tórax apontou uma formação em região de traqueia torácica medindo 2,1 cm x 1,2 cm (Figura 1). Eletrocardiograma foi realizado e não foram demonstradas alterações.

A paciente foi encaminhada para realização de traqueoscopia. Após anestesia geral inalatória, o procedimento foi realizado utilizando endoscópio com vídeo, inserido na cavidade oral, explorando inicialmente a região de faringe, seguido da traqueia. Na região de lúmen torácico foi confirmada a presença da neoplasia em porção ventral, ocupando cerca de 80% do lúmen. A massa apresentava sangramento discreto, superfície irregular, coloração avermelhada e estava aderida à parede do órgão (Figura 2).

Após a inspeção com o endoscópio, a massa foi removida utilizando pinça de polipectomia. O material coletado foi fixado em formol a 10% por 24 h e enviado para análise histopatológica. Após o procedimento, o



**Figura 2.** Neoformação intraluminal de traqueia, ocluindo cerca de 80% da luz do órgão.



**Figura 3.** Fotomicrografia das lâminas. A- Hematoxilina e Eosina. B- Neuroenolase específica. C- Calcitonina.

paciente teve boa recuperação e apresentou melhora dos sinais respiratórios. Recebeu alta em 24 h com prescrição de Meloxicam<sup>1</sup> [Maxicam® - 0,1 mg/kg, v.o., SID, por 3 dias] e Tramadol<sup>2</sup> [Cronidor® - 3 mg/kg, TID, v.o por 4 dias]. Foi solicitado a realização de tomografia computadorizada do tórax.

O exame histopatológico demonstrou se tratar de uma neoplasia maligna de células redondas e epitelióides, morfologicamente sugestiva de tumor neuroendócrino. Após a análise histopatológica foi realizado exame de imunoistoquímica para confirmar o diagnóstico e a etiologia da lesão. No exame de imunoistoquímica as células neoplásicas imunoexpressaram Neuro Enolase específica e Calcitonina (Figura 3). O marcador de proliferação Ki67 foi positivo em aproximadamente 10% das células neoplásicas. Não imunoexpressaram no exame de imunoistoquímica: CD3, CD9a, PAX5, MUM1, AE1AE3, TTF1, Cromogranina e p63. Com base nos achados histopatológicos e imunohistoquímicos foi confirmado se tratar de um tumor neuroendócrino de paratireoide.

A partir do diagnóstico de tumor neuroendócrino de paratireoide, foram realizados exames complementares adicionais para investigação de alterações em tireóide e paratireóide que incluíram dosagem de cálcio ionizado, T4 livre pós diálise, T4 total, sódio, cloro e potássio, além de ultrassonografia da região cervical.

Os exames complementares demonstraram hipercalcemia leve: cálcio ionizado 6,14 mg/dL (Ref.: 5,2-6,0 mg/dL) e hiponatremia discretas 140,80 mmol (Ref.: 105-115 mmol), demais exames sem alterações. Ultrassonografia da região cervical não apontou alterações a nível de tireoide e paratireóide.

A paciente permaneceu em acompanhamento clínico por 30 dias, onde após esse período os sintomas

de dispnéia e tosse voltaram. Então, nova traqueoscopia foi realizada, a qual revelou novo crescimento tumoral no mesmo local, entretanto, a paciente evoluiu para óbito.

## DISCUSSÃO

Tumores neuroendócrinos de paratireoide são raros em cães e não foram encontrados relatos da ocorrência desse tipo de neoplasia com localização na traqueia. A paciente do presente caso apresentava uma massa na porção intraluminal da traqueia torácica, o que levou a manifestação de obstrução respiratória. Pesquisa no Pubmed por um período de 10 anos não revelou nenhum relato de tumor neuroendócrino de paratireoide com localização na traqueia. A descrição mais próxima de uma neoplasia neuroendócrina no sistema respiratório foi de um carcinoma neuroendócrino na nasofaringe de um cão [11].

A incidência e os fatores de risco para o aparecimento de neoplasias traqueais malignas incluem cães com mais de 10 anos, sem predisposição sexual. Algumas raças já foram descritas como mais acometidas, incluindo o Husky Siberiano [13]. A paciente do presente caso tinha 10 anos e pertencia a raça com risco para a ocorrência de tumores laringotraqueais, conforme aponta a literatura.

Os tumores neuroendócrinos podem surgir em tecidos que não contêm células neuroendócrinas, como é o caso da traqueia [3]. Ademais, neoplasias malignas tem a característica de promover a disseminação de células tumorais que podem se implantar em outros tecidos, embora não se tenha encontrado outra lesão neoplásica além da traqueia na paciente do presente relato. As células neuroendócrinas também podem estar presentes como células isoladas ou pequenos

grupos de células em tumores que surgem em diversos locais anatômicos [5]. Tais células geralmente são reconhecidas somente após a aplicação de colorações histoquímicas especiais ou imunoistoquímica [15].

A presença de um componente neuroendócrino em um tumor não endócrino pode ser sugerida com base em características histológicas sutis e deve ser confirmada por exame imunoistoquímico ou microscópico eletrônico [16]. A Neuro enolase específica é uma enzima encontrada principalmente nos neurônios e nas células neuroendócrinas. Foi um dos primeiros marcadores desenvolvidos para a imunoistoquímica para a demonstração de células neuroendócrinas [15]. A calcitonina é uma proteína secretada produzida pelas células-C e é utilizada como marcador imunoistoquímico para o diagnóstico de carcinoma medular de tireoide. A sua imunorreatividade é altamente específica para esse tipo de tumor, porém a ausência de reatividade à calcitonina pode ocorrer em até 5% dos casos de carcinoma medular [4]. O paciente do presente caso apresentou imunorreatividade a Neuro Enolase específica e a calcitonina, confirmando o envolvimento neuroendócrino e da paratireoide na etiologia da neoplasia, conforme o que aponta a literatura sobre esses marcadores.

O Ki67 é um marcador prognóstico de proliferação celular [1]. Pacientes com elevado índice de marcação do Ki-67 têm maior probabilidade de apresentarem recidiva em órgãos locais e/ou distantes, independentemente de outras características clínico patológicas [7]. Embora o animal do presente relato tenha apresentado Ki-67 positivo em apenas 10% das células neoplásicas, a neoplasia em questão apresentou recidiva em um curto período de tempo, evoluindo para óbito após 30 dias do diagnóstico, demonstrando um comportamento agressivo com prognóstico ruim.

A traqueia é um órgão que pode ser secundariamente invadido por neoplasias adjacentes, sendo os tumores de base de coração, os carcinomas de tireoide e a compressão por linfonodos os que apresentam essa característica [1]. Na paciente do presente caso, a neoplasia crescia a partir do lúmen traqueal para dentro do órgão, provocando uma obstrução, não havendo invasão externa da traqueia pelas características

observadas na traqueoscopia, diferente do que é relatado na literatura.

O tratamento de neoplasias traqueais envolve a ressecção cirúrgica e anastomose traqueal, entretanto é um procedimento cirúrgico complexo, especialmente se envolver a traqueia intratorácica [9]. Na paciente do presente caso não foi realizado tratamento cirúrgico em virtude da rápida evolução da doença e da ausência de diagnóstico tomográfico para adequado planejamento cirúrgico.

Em cães neoplasias neuroendócrinas já foram descritas em diferentes localizações anatômicas. Tumor neuroendócrino foi diagnosticado no fígado de um cão Buldogue Francês que tinha como queixa principal anorexia e vômitos [6]. Neoplasia neuroendócrina metastática na coróide foi descrita de uma cadela sem raça definida de 7 anos. A ocorrência dessa neoplasia foi associada a presença de uma massa em base de coração sugestiva de quemodectoma [8]. Tumor neuroendócrino intrapericárdico também foi descrito em um cão Border Terrier de 11 anos de idade, suspeito de ser de origem tireoidiana [12].

Carcinomas neuroendócrinos envolvendo o sistema respiratório são pouco descritos em cães e gatos. Carcinoma neuroendócrino de nasofaringe foi descrito em um Golden de 9 anos de idade [11]. Carcinoma neuroendócrino traqueobrônquico já foi diagnosticado em um gato de 10 anos de idade com história de tosse, dispneia e anorexia [14]. Os presentes relatos citados apresentam similaridade com os dados apontados no presente trabalho no que diz respeito a raridade desses diagnósticos e evolução clínica dos pacientes.

O presente relato representa o primeiro registro de um tumor neuroendócrino de paratireoide com localização na traqueia de uma cadela. Conclui-se que o tumor diagnosticado no presente caso demonstrou um comportamento agressivo com prognóstico ruim e baixa sobrevida após o diagnóstico.

#### MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Ourofino Saúde Animal. Vinhedo, SP, Brazil.

<sup>2</sup>União Química Farmacêutica Nacional S.A. São Paulo, SP, Brazil.

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

## REFERENCES

- 1 **Campos M., Ducatelle R., Rutteman G., Kooistra H.S., Duchateau L., Rooster H., Peremans K. & Daminet S. 2014.** Clinical, pathologic, and immunohistochemical prognostic factors in dogs with thyroid carcinoma, *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 28(6): 1805-1813. DOI: 10.1111/jvim.12436.
- 2 **De Nardi A.B. & Pascoli A.L.C.R. 2016.** Neoplasias da Paratireóide. In: Daleck C.R & De Nardi A.B. (Eds). 2.ed. *Oncologia em Cães e Gatos*. Rio de Janeiro: Roca, pp.636-641.
- 3 **Delellis R.A. 2001.** The neuroendocrine system and its tumors: an overview. *American Society for Clinical Pathology*. 115: S5-S16. DOI: 10.1309/7GR5-L7YW-3G78-LDJ6.
- 4 **Fischer S. & Asa S.L. 2008.** Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 139(1): 67-82. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0056-RA>
- 5 **Gould V.E., Lee I. & Warren W.H. 1988.** Immunohistochemical Evaluation of Neuroendocrine Cells and Neoplasms of the Lung. *Laboratory Investigation*. 183(2): 200-213. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(88\)80047-5](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(88)80047-5)
- 6 **Ichimata M., Nishiyama S., Matsuyama F., Fukazawa E., Harada K., Katayama R., Toshima A., Kagawa W., Yamagami T. & Kobayashi T. 2021.** Long-term survival in a dog with primary hepatic neuroendocrine tumor treated with toceranib phosphate. *The Journal Veterinary Medical Science*. 83(10): 1554-1558. DOI: 10.1292/jvms.21-0254
- 7 **Ito Y., Miyauchi A., Kakudo K., Hirokawa M., Kobayashi K. & Miya A. 2010.** Prognostic Significance of Ki-67 Labeling Index in Papillary Thyroid Carcinoma. *World Journal of Surgery*. 34(12): 3015-3021. DOI: 10.1007/s00268-010-0746-3
- 8 **Lucyshyn D.R., Knickelbein K.E., Hollingsworth S.R., Reilly C.M., Brust K.D., Visser L.C., Burge R., Willcox J.L. & Maggs D.J. 2021.** Choroidal neuroendocrine neoplasia in a dog. *Veterinary Ophthalmology*. 24(3): 301-307. DOI: 10.1111/vop.12875.
- 9 **Martano M., Boston S. & Morello E. 2012.** Respiratory tract and thorax. In Kudnig ST. & Seguin B. (Eds). *Veterinary Surgical Oncology*. Hoboken: Wiley Blackwell, pp.273-328.
- 10 **O'Brien K.M., Bankoff B.J., Rosenstein P.K., Clendaniel D.C., Sánchez M.D. & Durham A.C. 2020.** Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of 13 cases of canine gallbladder neuroendocrine carcinoma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 33(2): 294-299. DOI: 10.1177/1040638720978172.
- 11 **Patnaik A.K., Ludwig L.L. & Erlandson R.A. 2002.** Neuroendocrine carcinoma of the nasopharynx in a dog. *Veterinary Pathology*. 39(4): 496-500. DOI: 10.1354/vp.39-4-496.
- 12 **Pugh E., Fonfara S., Appeby R., Comeua D., Minors S. & Singh A. 2022.** Intrapericardial neuroendocrine tumour in a dog. *Journal Veterinary Cardiology*. 39: 63-68. DOI: 10.1016/j.jvc.2021.12.007.
- 13 **Ramirez G.A., Altimira J. & Vilafranca M. 2015.** Cartilaginous tumors of the larynx and trachea in the dog: literature review and 10 additional cases (1995-2014). *Veterinary Pathology*. 52(6): 1019-1026. DOI: 10.1177/0300985815579997.
- 14 **Rossi G., Magi G.E., Tarantino C., Taccini E., Mari S., Pengo G. & Renzoni G. 2007.** Tracheobronchial neuroendocrine carcinoma in a cat. *Journal of Comparative Pathology*. 137(2-3): 165-168. DOI: 10.1016/j.jcpa.2007.06.003.
- 15 **Schmechel D., Marangos P.J. & Brightman M. 1978.** Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature*. 276(5690): 834-836. DOI: 10.1038/276834a0.
- 16 **Solcia E., Klöppel G. & Sobin L.H. 2000.** *Histological Typing of Endocrine Tumours*. 2nd edn. Berlin: Springer-Verlag, pp.7-13.