

Timoma em cão. Relato de caso

Thymoma in the dog. Case report

Enio Pedone BANDARRA¹; Julio Lopes SEQUEIRA¹;
Veridiana Maria Brianezi Dignani de MOURA¹; Helena FERREIRA¹

CORRESPONDÊNCIA PARA:
Enio Pedone Bandarra
Departamento de Clínica Veterinária -
Serviço de Patologia Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia da UNESP
Caixa Postal 560 - Distrito de Rubião Júnior s/n
18618-000 - Botucatu - SP
e-mail: bandarraep@fmvz.unesp.br

¹-Departamento de Clínica Veterinária da
Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia da UNESP, Botucatu - SP

RESUMO

Uma cadela, Dachshund, quatro anos, foi encaminhada ao H.V. da FMVZ-UNESP-Botucatu-SP com histórico de prostração, emagrecimento progressivo, anorexia, cansaço e tosse seca. Ao exame clínico observou-se apatia, secreção nasal serosa bilateral e dispnéia intensa. Radiografia torácica demonstrou efusão pleural, edema pulmonar acentuado, desvio dorsal da traquéia e possível massa mediastinal. A ultra-sonografia, após drenagem torácica, confirmou a presença de massa mediastinal, sendo classificada como neoplasia maligna de origem epitelial pela citologia aspirativa por agulha fina. O animal veio a óbito logo após o diagnóstico de neoplasia. À necropsia constatou-se massa mediastinal encapsulada, consistência macia e superfície de corte com coloração branco-acinzentada e áreas necrótico-hemorrágicas, localizada na região ântero-ventral do tórax. O exame histopatológico demonstrou células epiteliais neoplásicas, células linfóides (timócitos) com morfologia normal, vasos sanguíneos de pequeno e médio calibre, formações císticas com conteúdo eosinofílico e corpúsculos de Hassall. A imunohistoquímica apresentou positividade para citoqueratina AE1/AE3 e UCHL, confirmando o diagnóstico de timoma.

UNITERMOS: Cão; Timoma; Imunohistoquímica; Queratina.

INTRODUÇÃO

Timoma é uma neoplasia maligna composta de células epiteliais tímicas neoplásicas. A eventual presença e a quantidade de células linfóides envolvidas no processo, bem como sua morfologia, não caracterizam a neoplasia. Deve-se, portanto, realizar diagnóstico diferencial para linfomas e carcinomas tímicos¹². Timomas podem ser classificadas em predominantemente epiteliais, linfocíticas ou linfoepiteliais (mistas), de acordo com as proporções celulares^{10,14}.

Acomete predominantemente animais adultos ou idosos, não havendo predisposição por raça ou sexo¹⁰.

As massas neoplásicas estão localizadas na região do mediastino e são, na maioria das vezes, encapsuladas, nodulares, freqüentemente císticas, podendo apresentar áreas necróticas. São massas com consistência variando de macia a firme e de coloração branco-acinzentada que, ao corte, podem apresentar áreas de coloração vermelho-enegegida, caracterizando focos hemorrágicos e necróticos¹⁰.

Os sinais clínicos mais comuns em cães são: distúrbios respiratórios, tosse, megaesôfago, edema subcutâneo em planos faciais e membros anteriores, emese e salivação excessiva^{10,11}. *Miastenia gravis* e hipercalcemia têm sido relatadas em alguns

casos^{3,5,8,9}.

O exame histopatológico classifica morfologicamente a neoplasia, e a imunohistoquímica pode ser utilizada para determinar sua origem linfoepitelial, marcando células epiteliais neoplásicas e linfócitos não-neoplásicos⁴.

Esta neoplasia mostra crescimento limitado e raramente ocorrem metástases, exceto nos casos em que há infiltração através de expansão vascular ou linfática para pleura visceral, parietal, parênquima pulmonar e demais órgãos onde o que se observa são pequenas células de coloração escura, semelhantes a linfócitos tímicos (timócitos)¹⁰.

A literatura consultada relata que timomas são neoplasias de ocorrência rara entre as espécies domésticas¹⁰, confirmando a realidade de nosso cotidiano e justificando, portanto, a necessidade de se relatar casos dessa natureza.

MATERIAL E MÉTODO

Uma cadela, Dachshund, com quatro anos e meio de idade, foi trazida ao Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu – SP, com histórico de emagrecimento progressivo e, há três dias, dificuldade respiratória, cansaço, tosse seca, anorexia,

apatia e prostração.

Ao exame clínico, o animal apresentava-se apático, com secreção nasal serosa bilateral e dispnéia intensa. As mucosas aparentes mostravam-se hipocoradas, estado de hidratação normal e temperatura retal de 39°C. A auscultação cardiopulmonar apresentou frequência cardíaca em 150 bat./min., frequência respiratória em 92 mov./min e edema pulmonar.

Foram realizados exames complementares como hemograma, radiografia torácica, ultra-sonografia e citologia aspirativa por agulha fina.

O quadro evoluiu por algumas horas, quando o animal foi mantido monitorado sob oxigenação artificial e fluidoterapia de suporte, vindo a óbito logo após o diagnóstico citológico.

O animal foi encaminhado ao Serviço de Patologia onde se realizou exame necroscópico, segundo técnicas preestabelecidas. Coletaram-se fragmentos de pulmão e da massa neoplásica, que foram fixados em formol tamponado a 10% e, posteriormente, incluídos em parafina. O material foi submetido a cortes entre quatro e seis *micra* em micrômetro manual. As lâminas foram coradas pela coloração de Hematoxilina & Eosina. Posteriormente, foram submetidas a imunohistoquímica, utilizando-se marcadores para os componentes epitelial (citoqueratina AE1/AE3 - DAKO M3515) e linfóide (UCHL - DAKO M0742), com o intuito de se estabelecer a etiologia e o diagnóstico definitivo da neoplasia.

RESULTADOS

O hemograma apresentou leucocitose por neutrofilia e o exame radiográfico revelou edema pulmonar grave, efusão torácica e desvio dorsal da traquéia. À ultra-sonografia observaram-se massa mediastinal e deslocamento anatômico de órgãos como pulmão, coração, traquéia e esôfago.

O exame citológico demonstrou grande quantidade de sangue, alguns neutrófilos, pequenos linfócitos com morfologia normal e um número variável de células epiteliais que exibiam formas ovais, arredondadas e fusiformes. Estas células apresentavam núcleo grande, redondo a oval, cromatina nuclear finamente condensada e nucléolo evidente. Diante dos achados, diagnosticou-se neoplasia maligna de origem epitelial.

À necropsia observou-se processo neoplásico mediastinal, localizado na região ântero-ventral do tórax. A massa, encapsulada, de consistência macia e de coloração branco-acinzentada, apresentava focos de coloração vermelho-enegegida internamente (Fig. 1). Os demais achados foram: efusão pleural serohemorrágica, atelectasia

pulmonar difusa por compressão, degeneração hepática, nefrite intersticial, enterite difusa e cistite.

Histologicamente, a neoplasia era constituída por células epiteliais e linfócitos arranjados em bloco. As células epiteliais eram poliédricas, com citoplasma abundante e acidofílico, núcleo grande com aspecto vesicular e formas que variavam de ovais a arredondadas, apresentando nucléolo evidente. O componente linfóide era composto de pequenos linfócitos que possuíam núcleo redondo, cromatina densa, citoplasma escasso e morfologia uniforme, visualizando-se, ainda, inúmeros corpúsculos de Hassall (Fig. 2). Vasos sangüíneos de pequeno e médio calibre, circundados por células epiteliais e linfócitos, foram observados com frequência, além de formações císticas com conteúdo hialino.

Seções histológicas de pulmão demonstraram pequenos linfócitos semelhantes a tímocitos no parênquima, sugerindo infiltração destas células naquele órgão. Os achados histopatológicos das diversas áreas examinadas definiram a neoplasia como timoma predominantemente linfoepitelial com infiltração linfocitária em parênquima pulmonar.

A técnica de imunohistoquímica foi empregada utilizando-se os anticorpos L26 como marcador de linfócitos B, UCHL para linfócitos T e citoqueratina AE1/AE3 para marcar células epiteliais. Células epiteliais neoplásicas foram positivas para AE1/AE3 (Fig. 3), e o componente linfóide demonstrou positividade para UCHL (Fig. 4), confirmando a origem linfoepitelial e o diagnóstico de timoma.

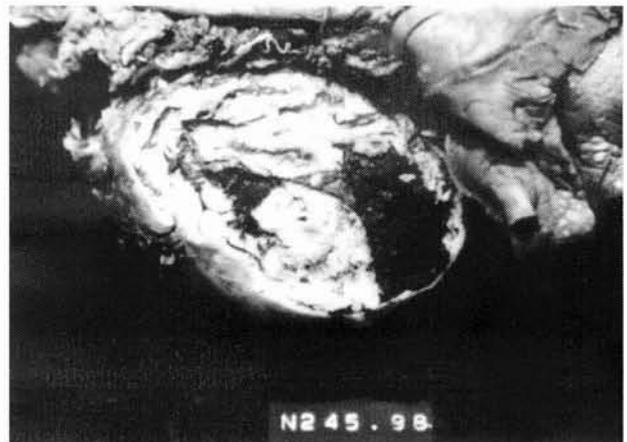


Figura 1

Massa mediastinal, encapsulada, de coloração branco-acinzentada, com áreas de hemorragia e necrose.

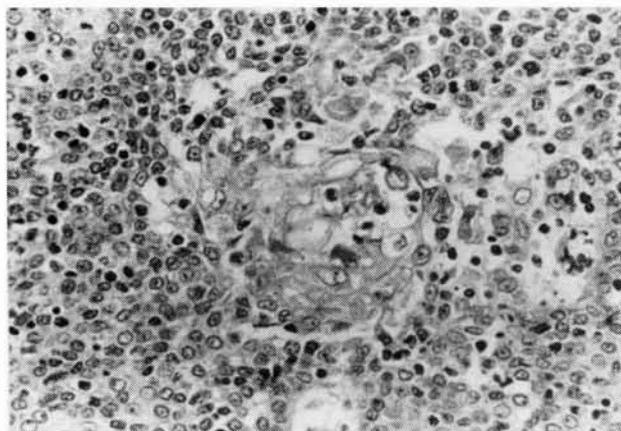


Figura 2

Células epiteliais neoplásicas, pequenos linfócitos bem diferenciados e ao centro corpúsculo de Hassall; H.E., 250x.

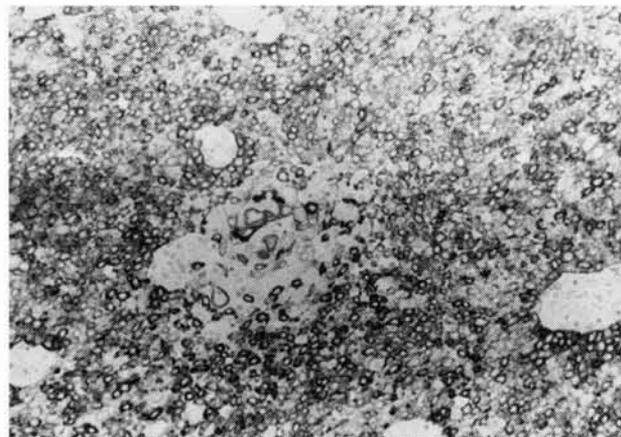


Figura 3

Imunohistoquímica: células epiteliais neoplásicas marcadas pela citoqueratina AE1/AE3. 250x.

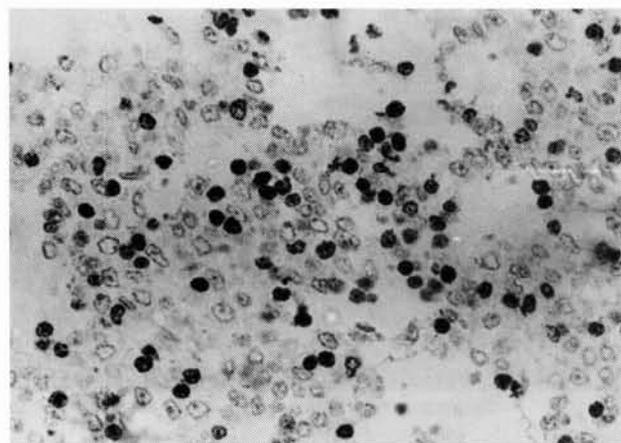


Figura 4

Imunohistoquímica: linfócitos T (timócitos) evidenciados pelo marcador UCHL. 400x.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A evolução lenta e a localização anatômica dos timomas levam ao aparecimento tardio dos sinais clínicos, o que, muitas vezes, não permite o diagnóstico precoce e um bom prognóstico. Na maioria dos casos, no momento diagnóstico, a neoplasia já atingiu volume suficiente para comprimir estruturas vitais e levar o animal à morte por insuficiência cardiopulmonar. Exames complementares como radiografia torácica, ultra-sonografia e citologia são úteis no auxílio diagnóstico, mas somente o exame histopatológico é capaz de definir o processo e classificar a neoplasia^{10,15}. No presente relato, a neoplasia foi diagnosticada utilizando-se os exames citados acima, mas em virtude do volume adquirido pelo tumor no momento do diagnóstico o prognóstico apresentou-se reservado e o animal veio a óbito por insuficiência respiratória.

As alterações hematológicas são variáveis e inespecíficas, mas algumas vezes tem sido relatada hipercalcemia^{3,5}. *Myasthenia gravis* é um distúrbio muscular por vezes observado em cães com timoma^{1,9}, distúrbio este frequentemente apresentado por humanos portadores desta neoplasia^{10,12}. Hunt *et al.*⁶ e Peaston *et al.*¹¹ relatam casos de timoma em cães associados à síndrome da veia cava. Neste estudo não foram encontradas alterações hematológicas específicas, apenas leucocitose por neutrofilia, nem tão pouco síndromes associadas à neoplasia.

Radiograficamente, aparece como uma massa intratorácica que pode estar associada à efusão pleural, dificultando a visualização^{2,9}. O exame citológico demonstra pequenos linfócitos com morfologia normal e células epiteliais tímicas neoplásicas^{2,6,13}. O exame radiográfico apresentou edema pulmonar grave e efusão torácica acentuada, o que dificultou a observação da neoplasia. Esta fora diagnosticada posteriormente durante o exame ultra-sonográfico e classificada em neoplasia maligna de origem epitelial pelo exame citológico. As classificações citoistológica e imunofenotípica foram possíveis através de exame histopatológico e imunohistoquímico.

A localização anatômica é a cavidade torácica, mas podem, raramente, estar presentes na região cervical, junto à tireóide, hilo e/ou parênquima pulmonar e pleural. Raramente ocorrem metástases¹⁰. No presente caso, a massa era encapsulada e localizada no mediastino sem a ocorrência de metástases, no entanto, foram observados, ao exame microscópico, pequenos linfócitos infiltrados no parênquima pulmonar.

Histologicamente, o timoma apresenta uma cápsula fibrosa e septos de tecido conectivo de espessura variável que dividem o tumor em lóbulos irregulares¹⁴. Frequentemente, observa-se grande quantidade de vasos

sangüíneos de pequeno e médio calibres⁴.

O componente linfóide apresenta-se sob a forma de pequenos linfócitos bem diferenciados, que são timócitos normais, e o componente epitelial é visto sob a forma de células neoplásicas, sendo indispensável para o diagnóstico de timoma^{4,10}. As células epiteliais neoplásicas variam em sua forma, podendo ser redondas, ovais, alongadas ou fusiformes. Possuem nucléolo evidente, núcleo grande, redondo ou oval com aparência vesicular e coloração pálida¹⁰. Frequentemente, em caninos, observa-se a presença de mastócitos⁷.

Estruturas bizarras sob a forma de agregados celulares são comuns e denominadas corpúsculos de Hassall. Podem apresentar padrão enovelado ou localizarem-se próximo aos vasos sangüíneos, sendo cubóides ou colunares e de coloração escura. Figuras mitóticas são incomuns^{4,10}. A quantidade e a disposição dos componentes celulares variam a cada caso e em diferentes pontos de um mesmo tumor^{10,14}.

Os aspectos histológicos apresentados no presente estudo estão de acordo com os citados na literatura consultada, sendo características marcantes as células epiteliais neoplásicas de formas variadas, os pequenos linfócitos de morfologia normal e as estruturas denominadas corpúsculos de Hassall.

A imunohistoquímica pode determinar a origem

celular (epitelial e linfóide) e confirmar o diagnóstico de timoma⁴. Este método é ainda pouco utilizado em Medicina Veterinária devido ao alto custo e ausência de marcadores específicos em alguns casos, contudo é um meio diagnóstico de alta confiabilidade que deve, cada vez mais, estar presente na rotina diagnóstica de nosso meio.

Para a classificação imunofenotípica foram utilizados anticorpos específicos para a espécie humana que apresentam reatividade cruzada com a espécie canina, sendo possível a confirmação da origem epitelial e linfóide desta neoplasia.

Os sinais clínicos, a evolução e os resultados macro e microscópicos apresentados estão, em sua totalidade, de acordo com a literatura consultada. Diante da raridade do processo e dos meios utilizados para a confirmação do diagnóstico, considera-se de grande importância a apresentação deste caso.

É importante lembrar que um timoma benigno é definido como um tumor bem encapsulado e não invasivo, mas a definição entre maligno e benigno é incorreta, pois todos os timomas são potencialmente invasivos e devem ser considerados malignos¹⁵. Isso faz-se verdade particularmente neste caso, pois a massa era encapsulada e bem delimitada, mas a localização e o tamanho adquirido comprometeram órgãos vitais e levaram o animal ao óbito.

SUMMARY

A four years old Dachshund female dog was guided to the Veterinary Hospital of FMVZ-UNESP-Botucatu-SP with history of prostration, progressive weight loss, anorexia, fatigue and drought coughs. Apathy, serous bilateral nasal discharge, intense dyspnea and lung edema were observed in the clinical exam. Thoracic X-ray showed pleural effusion and dorsal deviation of trachea and the presence of a mediastinal mass. The ultrasonography, after thoracic drainage and fine needle aspiration cytology, confirmed the presence of mediastinal mass classified as malignant neoplasm of epithelial origin. The animal died soon after the exams due to its bad clinical conditions. At necropsy mediastinal mass was located in the antero-ventral area of the thorax. It was encapsulated, with soft consistency and gray coloration with hemorrhagic and necrotic areas in the cut surface. The histopathology demonstrated neoplastic epithelial cells, lymphoid cells (thymocytes) with normal morphology, blood vessels of small and medium caliber, cystic formations with eosinophilic contents and Hassall corpuscles. The immunohistochemistry reaction was positive for cytokeratin AE1/AE3 and UCHL, confirming the thymoma diagnosis.

UNITERMS: Dogs; Thymoma; Immunohistochemistry; Keratin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ATWATER, S.W.; POWERS, B.E.; PARK, R.D.; STRAW, R.C.; OGILVIE, G.K.; WITHROW, S.J. Thymoma in dogs: 23 cases (1980-1991). *Journal of American Veterinary Medical Association*, v.205, n.7, p.1007-13, 1994.
- 2- COWELL, R.L.; TYLER, R.D.; BALDWIN, C.J. The Lung parenchyma. In: COWELL, R.L.; TYLER, R.D. *Diagnostic cytology of the dog and cat*. California: American Veterinary Publications, 1993. p.185-7.
- 3- ELLIOTT, J.; DOBSON, J.M.; DUNN, J.K.; HERRTAGE, M.E.; JACKSON, K.F. Hypercalcaemia in the dog: a study of 40 cases. *Journal of Small Animal Practice*, v.32, n.11, p.564-71, 1991.
- 4- GONZALEZ, M.; RODRIGUEZ, A.; PIZARRO, M.; LLORENS, P. Immunohistochemical study of a non-invasive canine thymoma: a case report. *Zentralblatt für Veterinärmedizin*, v.44, n.7, p.399-406, 1997.
- 5- HARRIS, C.L.; KLAUSNER, J.S.; CAYWOOD, D.D.; LEININGER, J.R. Hypercalcemia in a dog with thymoma. *Journal of American Animal Hospital Association*, v.27, n.3, p.281-4, 1991.

- 6- HUNT, G.B.; CHURCHER, R.K.; CHURCH, D.B.; MAHONEY, P. Excision of a locally invasive thymoma causing cranial vena caval syndrome in a dog. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.210, n.11, p.1628-30, 1997.
- 7- JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Veterinary Pathology**. 6.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p.1027-8.
- 8- KLEBANOW, E.R. Thymoma and acquired myasthenia gravis in the dog: a case report and review of 13 additional cases. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.28, n.1, p.63-9, 1992.
- 9- LAINESSE, M.F.C.; TAYLOR, S.M.; MYERS, S.L.; HAINES, D.; FOWLER, J.D. Focal myasthenia gravis as a paraneoplastic syndrome of canine thymoma: improvement following thymectomy. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.32, n.2, p.111-7, 1996.
- 10- MOULTON, J.E.; HARVEY, J.W. Tumours of the lymphoid and hematopoietic tissues. In: MOULTON, J.E. **Tumours in domestic animals**. 3.ed. London: University of California Press, 1990. p.267-70.
- 11- PEASTON, A.E.; CHURCH, D.B.; ALLEN, G.S.; HAIGH, S. Combined chylothorax, chylopericardium, and cranial vena cava syndrome in a dog with thymoma. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.197, n.10, p.1354-6, 1990.
- 12- ROSAI, J. Thymus. In: ACKERMAN, L.V.; ROSAI, J. **Ackerman's surgical pathology**. 8.ed. Saint Louis: Mosby, 1995. v.1. p.439-54.
- 13- SIMPSON, R.M.; WATERS, D.J.; GEBHARD, D.H.; CASEY, H.W. Massive thymoma with medullar differentiation in a dog. **Veterinary Pathology**, v.29, n.5, p.416-9, 1992.
- 14- VALLI, V.E.O. The hematopoietic system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. 4.ed. London: Academic Press, 1993. v.3. p.218-20.
- 15- WILLCOX, N.; DAUGAARD, G.; RORTH, M. Thymic tumours with myasthenia gravis or bone-marrow dyscrasias and other thymic tumours In: PECKHAM, M.; PINEDO, H.; VERONESI, U. **Oxford textbook of oncology**. Oxford: Oxford University Press, 1995. v.2. p.1562-74.

Recebido para publicação: 08/09/99

Aprovado para publicação: 20/09/00