

ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DE MELANOMA DE COMISSURA LABIAL EM CÃO – RELATO DE CASO

Iago de Sá Moraes¹, Alice Caroline da Silva Rocha², Guilherme Oliveira Maia², Dirceu Guilherme de Souza Ramos², Klaus Casaro Saturnino²

¹ – Laboratório de Patologia e Parasitologia Veterinária, Unidade Acadêmica Especial de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Jataí. E-mail: iago.moraes@discente.ufj.edu.br

² – Laboratório de Patologia e Parasitologia Veterinária, Unidade Acadêmica Especial de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Jataí.

RESUMO

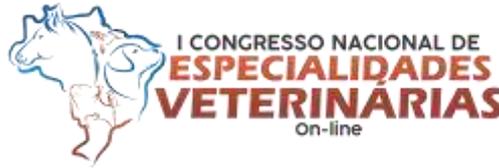
O melanoma é uma neoplasia cutânea primária originada de melanócitos que despertam grande interesse de estudo, pois são bem comuns em cães, seres humanos e já foram descritos em outros animais domésticos. O surgimento pode ocorrer em diversas regiões do corpo, mas o desenvolvimento em mucosas orais é mais frequente. O crescimento tumoral na região bucal se associa a sinais clínicos de halitose, sialorreia, linfadenopatia, perda de peso e infecções orais. Além disso, apresenta agressiva malignidade e tendência ao desenvolvimento de metástases. Foi conduzida para análise histopatológica diagnóstica, junto ao Laboratório de Patologia e Parasitologia Veterinária da Universidade Federal de Jataí – Goiás, uma amostra de tegumento da comissura labial de uma paciente canina, fêmea, com 10 anos de idade, sem raça definida (SRD). Objetivou-se neste estudo, relatar as alterações macroscópicas e histopatológicas da amostra que teve por diagnóstico melanoma. A amostra foi mensurada, fixada em formol a 10% tamponado e processada rotineiramente para confecção de lâminas em hematoxilina e eosina, com análise em microscopia de campo claro. O tecido colhido apresentava 2,0x1,0x1,0cm de tamanho em seus maiores eixos, com bordas irregulares e coloração externa enegrecida. Ao corte revelou-se difusamente enegrecida, com aspecto maciço. Na microscopia, foram observadas células pleomórficas, com intensa anisocitose e citoplasma preenchido por grânulos acastanhados típicos de melanina. A infiltração neoplásica ocupou a epiderme e a derme profundamente, mas as margens cirúrgicas se apresentaram adequadas, sem a observação de células tumorais em espaço tecidual de aproximadamente 1200 µm. Conclui-se que no presente caso, com um tumor diagnosticado em fase mais inicial, a terapêutica cirúrgica foi eficaz, mas é importante que a neoplasia era maligna e casos assim devem ser acompanhados quanto a possíveis recidivas.

Palavras-chave: Neoplasia oral; diagnóstico; canino.

1 INTRODUÇÃO

A incidência e a prevalência de neoplasias em cães são crescentes. O avanço dos cuidados em saúde e melhoria na qualidade de vida contribuiu para uma maior longevidade dos animais domésticos, com mais indivíduos atingindo a senioridade. Isso pode ter contribuído para a maior ocorrência de neoplasias visto que a idade é um fator predisponente. Dentre as neoplasias que acometem cães, Bichard & Sherding (2008), afirmam que as neoplasias dermatológicas são frequentemente observadas e podem corresponder até 40% dos casos.

Os melanomas são neoplasias cutâneas primárias originadas de melanócitos, e despertam grande interesse de estudo pois são bem comuns em cães, seres humanos e já foram descritos em outros animais domésticos. O local de desenvolvimento de melanomas caninos é



diverso, podendo acometer diferentes regiões anatômicas, como a boca, membros, olhos e outros locais (SWEET *et al.*, 2012).

Os estudos são controversos quanto ao local de maior ocorrência, porém a maioria dos estudos designa as mucosas orais como mais propícias ao desenvolvimento de neoplasias deste tipo (LYU *et al.*, 2015). Geralmente sua ocorrência em mucosas orais tem sido associada a prognósticos desfavoráveis, devido a seu caráter de malignidade e suas altas taxas de infiltração, crescimento e metástase (THOMSON, 1983). Clinicamente, verifica-se desenvolvimento de tecido na região bucal, podendo ainda apresentar halitose, sialorreia, linfadenopatia, perda de peso e dificuldade de apreensão e mastigação. Quando acomete a cavidade oral pode resultar em perda de dentes e favorecimento de gengivite e periodontite infecciosa (FONSECA *et al.*, 2014)

Diversos fatores podem estar associados ao desenvolvimento dos melanomas caninos tais como a susceptibilidade genética, fatores hormonais, consanguinidade, traumas ou uso de produtos químicos (TEIXEIRA *et al.*, 2010). Em contrapartida às demais neoplasias de tecido cutâneo, que a exposição excessiva às ondas ultravioletas do sol desencadeia a doença, nos melanomas bucais este também não é o fator principal que desencadeie o desenvolvimento da doença, mas a presença de áreas pigmentadas, como em regiões de mucosa oral, está associada a etiologia desses tumores (DZUTSEV *et al.*, 2015).

Conforme Hahn *et al.* (1994), o correto diagnóstico de melanomas, auxilia no estadiamento, prognóstico e terapêutica da doença e, para realiza-lo, é necessário compreender os fatores envolvidos no seu comportamento biológico. Dentro dos métodos diagnósticos que possibilitam a análise mais precisa, o exame histopatológico vem se mostrando fundamental ao que se trata dos diagnósticos oncológicos, possibilitando a interpretação concomitante de aspectos macroscópicos e microscópicos que caracterizam o tumor.

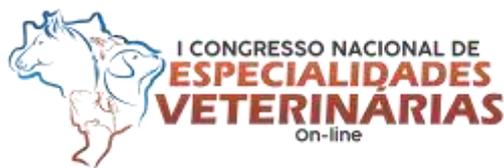
Sendo assim, dentro desta proposta, o presente estudo objetivou identificar e descrever as alterações macroscópicas e histopatológicas de um melanoma na comissura labial de uma cadela sem raça definida (SRD).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Jataí, no município de Jataí – GO uma paciente canina, fêmea, com 10 anos de idade, sem raça definida (SRD), com relato do tutor sobre a presença de nódulo na região bucal, na comissura labial inferior esquerda, há aproximadamente 15 dias. Com base nos resultados dos exames clínicos, foi realizada a extirpação cirúrgica do nódulo, seguido de fixação em formol a 10% tamponado, com encaminhamento ao Laboratório de Patologia e Parasitologia Veterinária da Universidade Federal de Jataí para análise histopatológica. A amostra foi processada rotineiramente para confecção de blocos em parafina, cortes em 5 micras e coloração em hematoxilina e eosina, para análise em microscopia de campo claro.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A idade do paciente é um fator predisponente para a ocorrência de neoplasias, sendo que animais idosos são mais susceptíveis ao desenvolvimento de tumores. A paciente apresentava 10 anos de idade, condizente com a faixa etária de 9 a 13 anos que, comumente, o melanoma acomete cães (ZUCARE *et al.*, 2011). Diversas raças são citadas na literatura com risco de desenvolver tumores de melanócitos como Schnauzer Miniatura, Terrier Escocês, Boxer, Chihuahua, Chow Chow entre diversas outras. Entretanto são relatados melanomas em



cães SRD, tais como a paciente estudada, observando-se que a incidência em animais está muito mais atrelada com a pigmentação da pele e mucosas da região afetada. (GILLIARD *et al.*, 2014; PRIESTER, 1973).

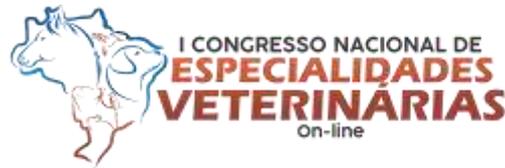
A amostra recebida se apresentava pedunculosa, com bordas irregulares, coloração enegrecida, com exceção à porção correspondente ao pedúnculo, a qual se apresentava branca, de aspecto colagenoso, similar aos encontrados por Camargo *et al.* (2008). Apresentava 2,0x1,0x1,0cm de tamanho estando em conformidade a média de tamanho para melanomas observadas por Cunha *et al.* (2013), que relatam de 0,5 a 10 cm. Ainda, de acordo com Daleck (2016) o melanoma se encontrava em uma provável fase avançada, estágio II, visto que o tamanho se aproximava a 2,0 cm de diâmetro.

Ao corte, a amostra se encontrava difusa, maciça e severamente enegrecida. A hiperpigmentação do tegumento indica multiplicação exacerbada de melanócitos e consequente alta da concentração de melanina, um importante pigmento produzido pelos melanócitos e que atua no bloqueio de raios ultravioletas provenientes da luz solar. Essa condição é muito comum em melanomas de face e de transições mucocutâneas, como a observada na paciente (ETTINGER & FELDMAN, 2004). Além disso, essa multiplicação autônoma de melanócitos extrapola os mecanismos regulatórios de queratinócitos e contribui para a característica difusa e maciça da amostra (MANZAN *et al.*, 2005).

Uma das principais características do melanoma é a presença de pigmento melânico, sendo observado em 80 a 98% dos casos. Entretanto, a ausência desse pigmento em melanomas pode ser característica de casos de melanoma amelanótico (MCCLAIN *et al.*, 2012). Na figura 1A, observa-se a presença abundante de citoplasma preenchido por densos grânulos de pigmentação acastanhada, que, segundo Murakami *et al.* (2011), é característico da presença de melanina.

Segundo Goldschmidt *et al.* (1998), perante a análise histopatológica do melanoma, é possível observar aglomerados de melanócitos na derme e ou epiderme, apresentando variações quanto à forma, tamanho e distribuição. Os melanócitos apresentam núcleos ovalados, podendo ser anisocarióticos. Os “ninhos” de melanócitos são também observados nas lâminas da paciente em questão, inclusive invadindo a epiderme (Figura 1B).

Ao observar a morfologia, as células apresentavam-se pleomórficas e com presença de anisocitose, que são características também descritas por Raskin & Meyer (2012). Essas características evidenciam o caráter de malignidade do melanoma que, conforme Meleo (1997), é esperado em 90% dos casos de melanoma oral. As infiltrações neoplásicas atingiram a epiderme e derme profunda com acantose pseudocarcinomatosa (Figura 1C), que é caracterizada por um crescimento rápido hiperqueratoso de aspecto elevado, que contribui para a característica maciça do tumor (SAORNIL *et al.*, 2009). A presença moderada de macrófagos, visualizada na amostra, pode indicar uma tentativa do organismo em regredir ou conter a evolução neoplásica, mas esse mecanismo é insuficiente para uma cura espontânea ou para que se evite a disseminação para outros órgãos na maioria dos casos (MACEWEN, 1999).



Além de servir como instrumento diagnóstico, a histopatologia atua na constatação de que, mediante a retirada cirúrgica do tumor, as margens de segurança foram respeitadas. Através da mensuração se constatou que o pedículo cirúrgico apresentou uma margem de segurança maior que 1.200 μ m. Logo, o procedimento conseguiu excisar a massa neoplásica sem deixar margens no local da incisão (Figura 1D).

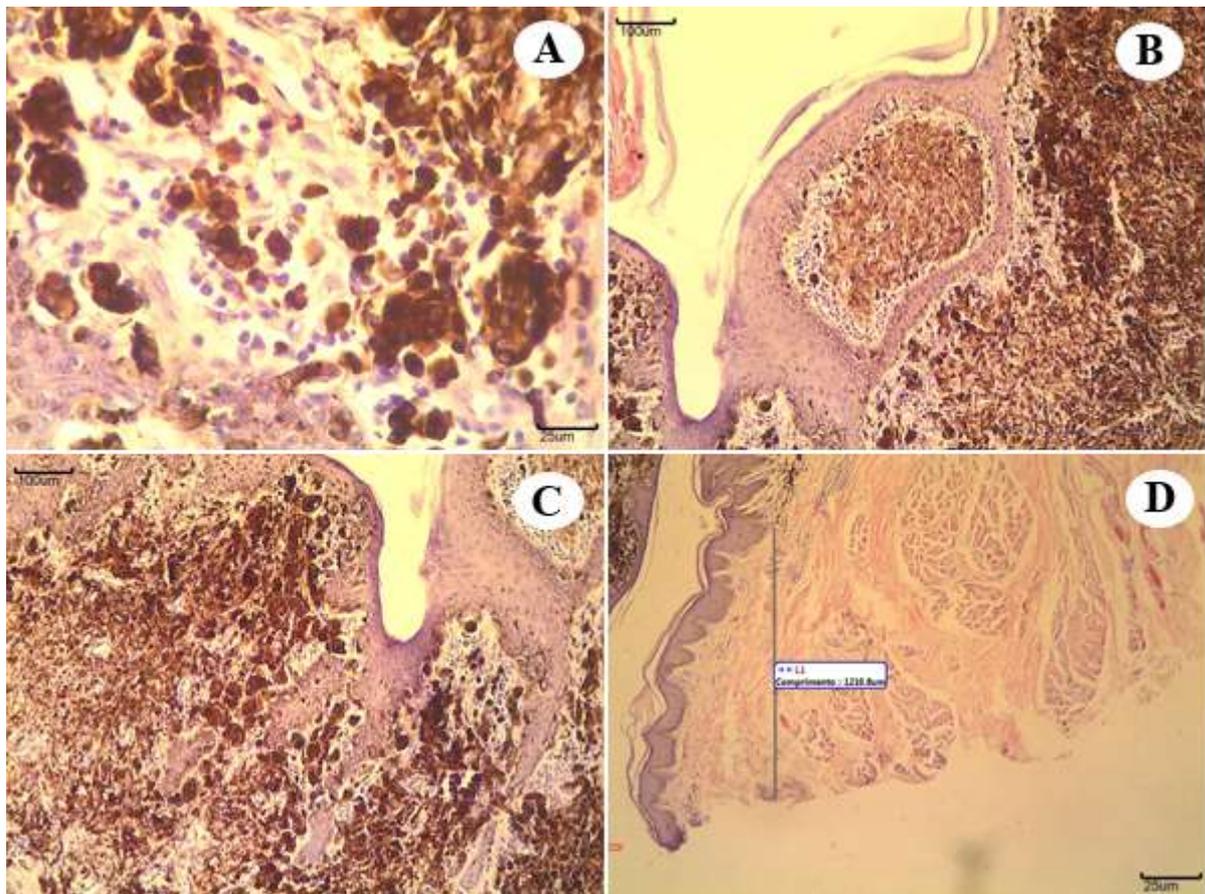
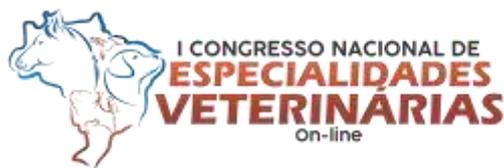


Figura 1 – Imagens microscópicas de melanoma oral canino. (A) Imagem em grande aumento das células neoplásicas infiltrando a derme, apresentando pleomorfismo marcante. HE, 400x. (B) Células neoplásicas infiltrando a epiderme, formando ilhas isoladas na camada tecidual, inclusive com pigmentação melânica. HE, 100x. (C) Aspecto infiltrativo pseudocarcinomatoso epidérmico, com severa infiltração neoplásica. HE, 100x. (D) Demonstração da menor margem cirúrgica encontrada, correspondendo ao pedúnculo que sustentava o tumor.

Entretanto, deve-se ter o entendimento que o melanoma pode ter disseminado para outros órgãos (GAVRIEL *et al.*, 2011). Inclusive recomenda-se a retirada de linfonodos regionais para análise histopatológica e/ou punção para citopatologia, para que se averiguar a disseminação, visto que em 57,9% dos cães que apresentaram melanoma oral também apresentaram invasão em tecidos adjacentes, como ossos, linfonodos regionais e aproximadamente 61% de chance de disseminação para outros órgãos mais distantes como os pulmões (MELETI, 2008).

A taxa de sobrevivência de animais acometidos é de aproximadamente 10%, com sobrevivência de um ano, em decorrência da agressiva metástase, mesmo após a remoção cirúrgica do tumor (SANTOS *et al.*, 2005). No presente estudo esta informação não pode ser avaliada, visto o não retorno do paciente em momentos posteriores.

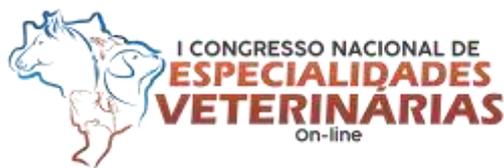


4 CONCLUSÃO

A análise histopatológica contribui para o diagnóstico e identificação deste tipo de neoplasia e auxilia na determinação de estágio, prognóstico e terapêutica da doença. A amostra se mostrou com características macroscópicas (aspecto enegrecido, difuso e maciço) e microscópicas (ninhos de melanócitos, hiperpigmentação de melanina e etc.) clássicas do melanoma. O melanoma é uma neoplasia de fundamental relevância para a medicina veterinária, devido seu caráter agressivo e que reduz grandemente a taxa de sobrevivência dos pacientes acometidos. Além disso, é importante para verificar se as margens de segurança foram respeitadas e não restou tecidos neoplásicos residuais na ferida cirúrgica.

REFERÊNCIAS

- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. 2008. Manual Saunders: clínica de pequenos animais, São Paulo. **Ed. Roca**, 2008.
- CAMARGO, L. P.; CONCEIÇÃO, L. G.; COSTA, P. R. S. Neoplasias melanocíticas cutâneas em cães: estudo retrospectivo de 68 casos (1996-2004). **Braz. J. vet. Res. anim. Sci.**, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 138-152, 2008
- CUNHA, S. C. S., HOLGUIN, P. G., CORGOZINHO, K. B., AZEVEDO, S. C. S., CARVALHO, L. A. V. & FERREIRA, A. M. R. A utilização da radioterapia como terapia adjuvante no tratamento do melanoma oral em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, 41, 1-5. 2013.
- DALECK, C. R.; NARDI, A. B. D. Oncologia de Cães e Gatos. 2. ed. Rio de Janeiro: **Grupo Gen**, 2016.
- DZUTSEV, a., et al., The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. **Eur J Immunol**. 45(1): p. 17-31, 2015.
- ETTINGER, S.; FELDMAN, E. Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato. **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro. 2004
- FONSECA, A. K. S., MUZZI, B. S., RIOS, P. B. S., KAWAMOTO, F. Y. K., SAMPAIO, G. R. Hemimaxilectomia caudal em cão com melanoma amelanocítico – Relato de caso. XXIII Congresso de pós graduação da UFLA. Lavras, Minas Gerais. 2014.
- GILLARD, M.; CADIEU, E.; DE BRITO, C.; ABADIE, J.; VERGIER, B.; DEVAUCHELLE, P.; DEGORCE, F.; DREANO, S.; PRIMOT, A.; DORSO, L.; Naturally occurring melanomas in dogs as models for non-UV pathways of human melanomas. **Pigment Cell Melanoma Res.**, 27, 90–102. 2014.
- GAVRIEL, H.; MCARTHUR, G.; SIZELAND, A.; HENDERSON, M. Review: Mucosal melanoma of the head and neck. **Melanoma Res**. 21, 257–266. 2011.
- GOLDSCHMIDT, M.H. Pigmented lesions of the skin. **Clin. Dermatol**. 12, 507–514, 1994.



HAHN, K.A.; DENICOLA, D.B.; RICHARDSON, R.C.; HAHN, E.A. Canine oral malignant melanoma: Prognostic utility of an alternative staging system. *J. Small Anim. Pract.* 35, 251–256, 1994.

LYU, J.; WU, Y.; LI, C.; WANG, R.; SONG, H.; REN, G.; GUO, W. Mutation scanning of BRAF, NRAS, KIT, and GNAQ/GNA11 in oral mucosal melanoma: A study of 57 cases. *J. Oral Pathol. Med.* 2015.

MCCLAIN, S.E. et al. Amelanotic melanomas presenting as red skin lesions: a diagnostic challenge with potentially lethal consequences. *International Journal of Dermatology*, v. 51, n.4, p. 420-426, 2012.

MACEWEN, E.G.; KURZMAN, I.D.; VAIL, D.M.; DUBIELZIG, R.R.; EVERLITH, K.; MADEWELL, B.R.; RODRIGUEZ, C.O., JR.; PHILLIPS, B.; ZWAHLEN, C.H.; OBRADOVICH, J.; et al. Adjuvant therapy for melanoma in dogs: Results of randomized clinical trials using surgery, liposome-encapsulated muramyl triptide, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin. Cancer Res.* 5, 4249–4258. 1999.

MANZAN, R. M., JUNIOR, A. R. S., PERINELLI, S. C., FÁTIMA BERTONCELLI, M., ZICA, V. P. Considerações sobre melanoma maligno em cães: uma abordagem histológica. *Boletim de Medicina Veterinária*, 1, 1-7, 2005.

MELETI, M.; LEEMANS, C.R.; DE BREE, R.; VESCOVI, P.; SESENNA, E.; VAN DER WAAL, I. Head and neck mucosal melanoma: Experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck.* 30, 1543–1551, 2008.

MURAKAMI, A. et al. Analysis of KIT expression and KIT exon 11 mutations in canine oral malignant melanomas. *Veterinary And Comparative Oncology*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 219-224, 17 jan. Wiley. 2011.

PRIESTER, W.A. Skin tumors in domesticated animals. Data from 12 United States and Canadian Colleges of Veterinary Medicine. *Journal of National Cancer Institute.* 50, 457–466. 1973.

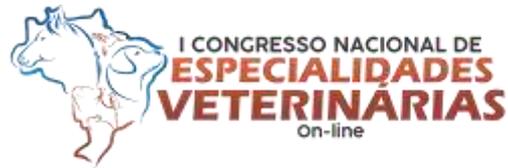
RASKIN, Rose E.; MEYER, Denny J.. Citologia Clínica de cães e gatos: atlas colorido e guia de interpretação. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., Tradução da 2ª edição. 2012

SAORNIL, M. A, BECERRA E, MÉNDEZ M.C., BLANCO G. Tumores de la conjuntiva. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 84:7-22. 2009.

SWEET, M.; Kirkham, N.; Bendall, M.; Currey, L.; Bythell, J.; Heupel, M. *PLoS ONE* .2012.

TEIXEIRA, T. F., SILVA, T. C. D., COGLIATI, B., NAGAMINE, M. K. & DAGLI, M. L. Z. Retrospective study of melanocytic neoplasms in dogs and cats. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 3, 100-104, 2010.

THOMSON, R. G. Patologia Geral Veterinária. Ed. Guanabara. p 80, 1983.



ZUCARE, R. L.; FAUSTINO, L. C.; DIAS, M. C.; MARTINS, M. F. Aspectos citopatológicos do melanoma canino: Relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 9, n. 2, p. 25-26, 2011.