

CARCINOMA ENDOMETRIAL EM COELHO-RELATO DE CASO

Priscila Pavini Cintra¹, Ariane Ponce², Raquel Alves dos Santos³, Geórgia Modé Magalhães⁴

1- Doutoranda do prog.de Pós-Graduação em Ciências UNIFRAN, Franca/SP-Brasil

2- Médica veterinária autônoma, São Carlos/SP-Brasil

3- Docente do prog.de Pós-Graduação em Ciências, UNIFRAN, Franca/SP-Brasil

4- Docente do Prog.de Mestrado em Ciência Animal, Hospital Veterinário UNIFRAN, Franca/SP-Brasil

Autor para correspondência: Email: ppcintra@yahoo.com.br

Recebido em: 31/03/2015 – Aprovado em: 15/05/2015 – Publicado em: 01/06/2015

RESUMO

O carcinoma do endométrio uterino é a neoplasia mais comum em coelhos, sendo raro em animais domésticos, porém marcante em mulheres. Lesões tumorais são frequentemente mais observadas em coelhos que em cães e gatos. Esse tipo de tumor tem sido muito estudado como modelo de doença humana, e muitos casos de desordens uterinas em coelhos têm sido descritos. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de carcinoma endometrial em um coelho de oito anos. A queixa principal foi perda de peso há três meses. Ao exame clínico foi detectado uma massa um abdômen caudal. Realizou-se cirurgia de laparotomia exploratória, que detectou um nódulo aderido ao útero. O material foi coletado e encaminhado para exame histopatológico, no qual o diagnóstico foi de carcinoma endometrial. Com a idade, o endométrio sofre alterações progressivas, diminuindo a celularidade e aumentando o teor de colágeno. Essas alterações estão associadas ao desenvolvimento do tumor que ocorre lentamente com invasão local no início do miométrio e da cavidade peritoneal. Hematúria e sangramento vaginal são os sinais clínicos frequentes, entretanto não foram observados na paciente. Metástases pulmonar e abdominal também não foram observados. As características histopatológicas condizem com o descrito na literatura para o diagnóstico de carcinoma endometrial. A taxa de sobrevivência foi superior ao relatado em outros estudos. Pode-se concluir que o carcinoma endometrial em coelho é comum, acometendo animais mais velhos e, que o diagnóstico precoce pode aumentar a expectativa de vida do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: animais domésticos, neoplasia uterina, oncologia

ENDOMETRIAL CARCINOMA IN RABBIT- A CASE REPORT

ABSTRACT

Carcinoma of the endometrium is the most common cancer in rabbits. It is rare in domestic animals but remarkable in women. Tumor lesions are more often observed in rabbits than in dogs and cats. This type of tumor has been extensively studied as a model of human disease, and many cases of uterine disorders in rabbits have been described. The objective of this study was to report a case of endometrial carcinoma in a rabbit eight years. The main complaint was weight loss for three months. Clinical examination detected a mass flow rate abdomen. Exploratory laparotomy surgery

was applied and detected a lump attached to the uterus. The material was collected and histological examination detected endometrial carcinoma. During aging, the endometrium undergoes progressive changes, reducing the cellularity and increasing collagen content. These changes are associated with tumor development that occurs slowly in the beginning of local invasion of peritoneal cavity and myometrium. Hematuria, and vaginal bleeding are frequent clinical signs, however they were not observed in the patient. Pulmonary and abdominal metastases were not observed either. The histopathological features were according as previously described in the literature for the diagnosis of endometrial carcinoma. The survival rate was higher than that reported in other studies. The conclusion is that rabbit endometrial carcinoma is common, affecting older animals, and that early diagnosis can increase patient's lifespan.

KEYWORDS: pets, uterine cancer, oncology

INTRODUÇÃO

O carcinoma do endométrio uterino é a neoplasia mais comum em coelhos sendo o Holandês, Tan, Champanhe e Havana as raças de maior ocorrência (BABA & VON HAAM, 1972; HARCOURT-BROWN, 2002). É rara em animais domésticos, em contraste marcante à prevalência deste tumor em mulheres, que pode representar 90% de todas as neoplasias humanas de útero (BONFITTO & ANDRADE, 2003). Entre as espécies domésticas, é comum também em vacas, éguas e cabras (MACLACHLAN & KENNEDY, 2002).

Lesões tumorais em útero podem ser frequentemente mais observadas em coelhos que em cães e gatos (SAITO et al., 2002). A incidência deste tumor aumenta com a idade e tem sido relatada em 50% a 80% nos animais com mais de quatro anos de idade (BABA & VON HAAM, 1972; HARCOURT-BROWN, 2002; KLAPHAKE & MURPHY, 2012).

SAITO et al., (2002) e KUROTAKI et al., (2007) relataram a ocorrência de carcinoma uterino em coelhos com idade de sete anos. Com a idade, o endométrio sofre alterações progressivas, com uma diminuição da celularidade e um aumento no teor de colágeno. Essas alterações estão associadas ao desenvolvimento do tumor que ocorre lentamente com invasão local no início do miométrio e da cavidade peritoneal (KLAPHAKE & MURPHY, 2012). Alguns estudos têm sugerido que a hiperplasia endometrial cística precede o desenvolvimento de carcinoma, mas não há consenso sobre se isso representa ou não um estado pré-neoplásico (BABA & VON HAAM, 1972; ASAKAWA et al., 2008).

Os primeiros sinais de carcinoma de útero observados em coelhos de estimação são hematúria e/ou corrimento vaginal serossanguinolento (KLAPHAKE & MURPHY, 2012). Sangramento vaginal sanguinolento foi a queixa principal relatada por KUROTAKI et al., (2007) em um coelho fêmea de sete anos de idade diagnosticada com uma massa caracterizada de uma mistura de elementos mesenquimais e epiteliais neoplásicos em um dos cornos uterinos. Glândulas mamárias císticas podem desenvolver com hiperplasia ou carcinoma uterino (KLAPHAKE & MURPHY, 2012). Um trabalho publicado por SAITO et al., (2002), onde avaliaram desordens uterinas em 47 coelhos, 10 animais que apresentaram carcinoma de útero, 80% apresentaram sangramento vaginal e 30% desordens em glândulas mamárias. Os sinais clínicos de fase final de carcinoma uterino podem incluir depressão e anorexia, além de metástases. Ascite pode estar presente

(KLAPHAKE & MURPHY, 2012). Entre cães e gatos, a maioria dos estudos sugere que o carcinoma é o tumor mais comum de útero nos felinos, apresentando sinais clínicos como anormalidade em ciclos estrais, corrimento vaginal, constipação, piometra, poliúria, polidipsia, êmese, distensão abdominal e perda de peso (SABA & LAWRENCE, 2013).

Macroscopicamente os carcinomas uterinos são frequentemente multicêntricos, medindo de um a cinco centímetros de diâmetro, não encapsulados e mal demarcados com crescimento infiltrativo (VINCI et al., 2010), podendo envolver ambos os cornos uterinos aparecendo como estruturas polipoides globulares que se projetam para dentro do útero. Com a progressão, o tumor aumenta e coalescem de modo a que grandes porções do útero sejam afetadas e tornam-se progressivamente mais palpáveis, podendo conter grandes áreas de hemorragia, necrose ou calcificação (HARCOURT-BROWN, 2002).

Microscopicamente, esses tumores são compostos por células epiteliais arranjadas em múltiplas camadas irregulares de estruturas papilares e tubulares, suportados por estroma fibroso abundante. Múltiplos focos de crescimento sólidos são visíveis. As células neoplásicas são poligonais com bordas de células indistintas, com citoplasma eosinofílico escasso, núcleo redondo a ovoide, nucléolo proeminente (VINCI et al., 2010), figuras mitóticas frequentes e invasão do miométrio (ASAKAWA et al., 2008).

O diagnóstico baseia-se na palpação abdominal em úteros aumentados e massas nodulares uterinas, ou ambos, em abdômen caudal (HARCOURT-BROWN, 2002; KUROTAKI et al., 2007; KLAPHAKE & MURPHY, 2012). Como diagnóstico diferencial para aumento abdominal devem incluir, prenhez, piometra, metrite, hidrometra ou mucometra, aneurisma endometrial venoso, hiperplasia do endométrio, e outros tumores, tais como leiomiossarcoma. Radiografia e ultrassonografia auxiliam a estabelecer o diagnóstico, quando uma massa de tecido mole em abdômen caudal ou alargamento uterino são identificados. Radiografias torácicas são importantes para rastrear presença de metástases pulmonares, caso já haja comprometimento, o prognóstico é considerado ruim (KLAPHAKE & MURPHY, 2012).

Existem dois subtipos de carcinoma endometrial em coelhos, o papilar e o tubular/sólido, que são classificados de acordo com o tipo invasão do miométrio. No modo expansivo (papilar), as células neoplásicas crescem tanto para o lúmen como para o miométrio, aumentando o diâmetro do útero, já no modo invasivo (tubular/sólido), as células neoplásicas estão profundamente no miométrio formando pequenos conjuntos de ninhos sem alterar a espessura do útero (ASAKAWA et al., 2008; KLAPHAKE & MURPHY, 2012).

Os achados imuno-histoquímicos seguem duas vias de desenvolvimento diferentes, sendo que o carcinoma papilar perde a expressão de receptores de estrógeno e progesterona no início do desenvolvimento, enquanto, o carcinoma tubular/sólido mantém a expressão no final do desenvolvimento, indicando que o prognóstico é independente da expressão de receptores hormonais sexuais esteroidais (VINCI et al., 2010; KLAPHAKE & MURPHY, 2012).

O tratamento de escolha é a ovarió-histerectomia, caso não haja envolvimento metastático, para tumores uterinos, sendo que no momento da cirurgia, o exame minucioso da cavidade abdominal deve ser realizado com biópsia de qualquer suspeita de focos metastáticos. Reexaminar o coelho a cada 3 meses

por um período de 1 a 2 anos após a cirurgia para a evidência de metástases abdominais ou pulmonares. Pouco se sabe sobre o papel da quimioterapia em carcinoma endometrial de coelho (KLAPHAKE & MURPHY, 2012; SABA & LAWRENCE, 2013).

Como o carcinoma uterino em coelho tem sido muito estudado como modelo experimental de doença para a mulher, e poucos casos de desordens uterinas em coelhos têm sido descritos na literatura (SAITO et al., 2002), o objetivo dos autores foi relatar um caso de carcinoma endometrial em um coelho de oito anos.

RELATO DE CASO

Foi encaminhado a uma clínica veterinária particular na cidade de São Carlos-SP no ano de 2013, um coelho, da espécie *Oryctolagus cuniculus*, fêmea de oito anos, e com 5,2 kg, sob a queixa principal de perda de peso há três meses. Ao exame clínico, foi observado um leve aumento em região abdominal e à palpação foi detectada uma massa em abdômen caudal.

O animal apresentava mucosas normocoradas e nenhuma alteração à auscultação foi observada. Exames hematológicos e bioquímicos foram solicitados, e os resultados encontravam-se na faixa de normalidade da espécie. A pesquisa de hematozoários foi negativa. Radiografias de tórax foram realizadas para descarte de metástases. Pelo exame de ultrassonografia, foi visualizada em região inguinal direita, uma imagem hiperecogênica com vascularização bem delimitada, regular, medindo aproximadamente 2,6 cm x 3,9 cm de diâmetro, sugerindo linfadenomegalia. Alterações em outros órgãos, como fígado, baço e pâncreas não foram observados.

Para a confirmação do diagnóstico, o animal foi encaminhado à cirurgia de laparotomia exploratória, onde observou-se uma massa irregular, com aproximadamente quatro centímetros de diâmetro, aderida encontrada em corno direito uterino. Decorrente a essa alteração o animal foi submetido a ovarió-histerectomia. Foi realizada inspeção minuciosa da cavidade para detecção de metástases em órgãos adjacentes, no qual se constatou negativo. O material foi coletado e encaminhado para exame de histopatológico. No fragmento uterino observou-se proliferação de células neoplásicas originadas de células epiteliais localizadas em glândulas endometriais sustentado por tecido fibroso (figura 1), com moderado pleomorfismo celular, moderada quantidade de formações tubulares e poucas figuras de mitose (figura 2).

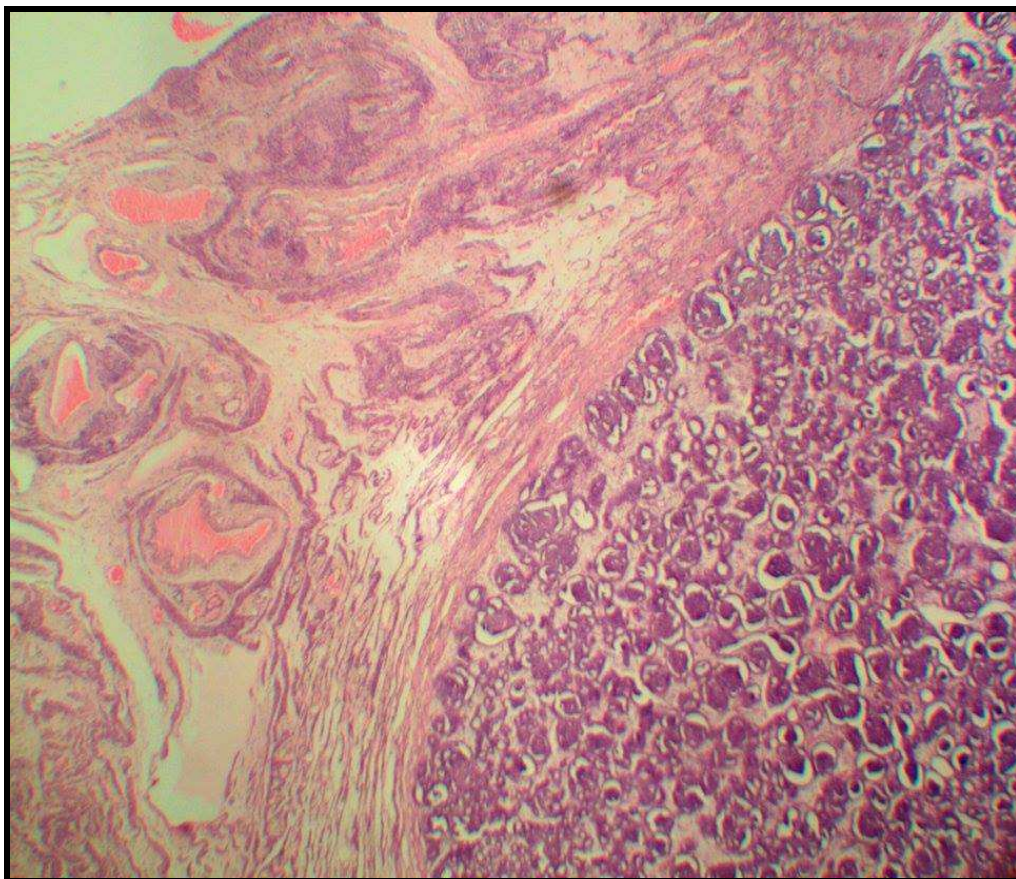


FIGURA 1. Fotomicrografia de carcinoma endometrial em coelho doméstico. Células neoplásicas originadas de células epiteliais localizadas em glândulas endometriais sustentado por tecido fibroso. HE. OBJ. 10X. (MAGALHÃES, 2014)

As células neoplásicas apresentavam formatos arredondados a poliédricos com nucléolos visíveis e numerosos, confirmando assim o diagnóstico de carcinoma endometrial. O proprietário optou por não realizar a quimioterapia. O animal apresentou uma taxa de sobrevida de 23 meses, contados após a cirurgia de ovário-histerectomia, vindo a óbito não em decorrência da neoplasia, mas por uma cardiopatia diagnosticada há dois meses. Exames periódicos de radiografia torácica e ultrassonografia foram realizados periodicamente para o controle de metástase pulmonar e abdominal, sendo que no momento do óbito o animal apresentava tais indícios.

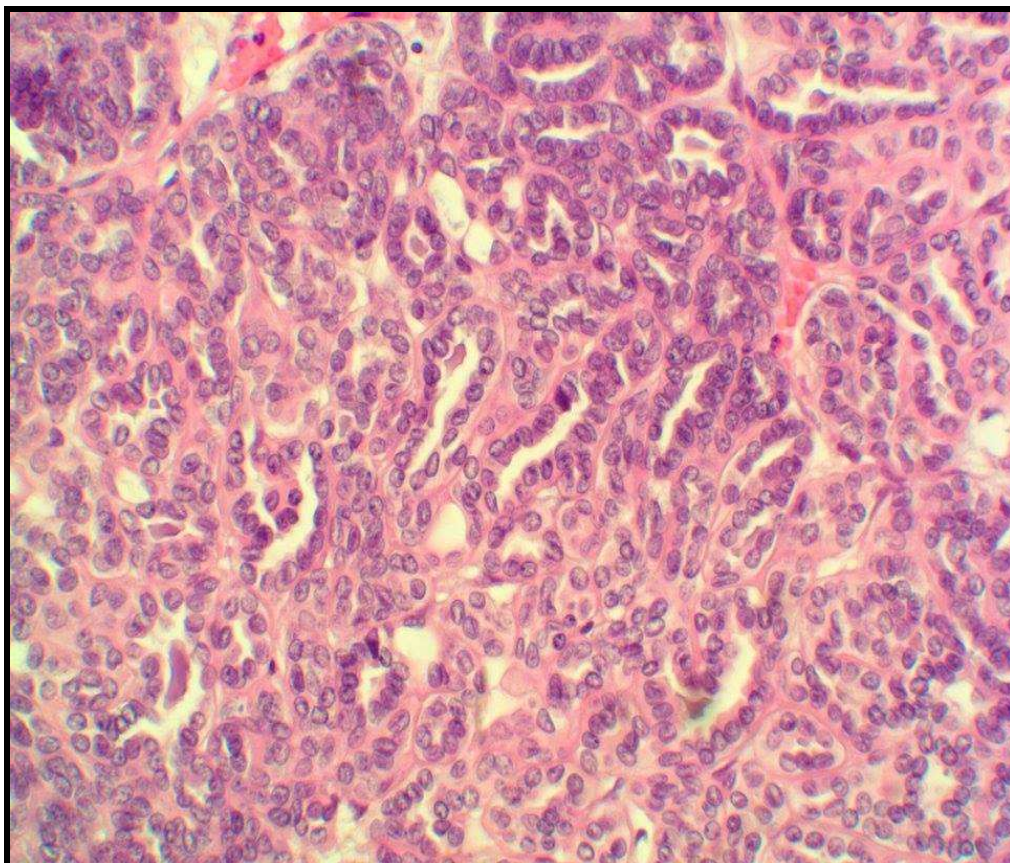


FIGURA 2. Fotomicrografia de carcinoma endometrial em coelho doméstico. Moderado pleomorfismo celular e quantidade de formações tubulares com poucas figuras de mitose. HE. OBJ. 40x (MAGALHÃES, 2014)

DISCUSSÃO

Embora a incidência de distúrbios uterinos em coelhos de estimação seja alta, poucos são os estudos retrospectivos e relatos de casos que retratam a doença do trato genital em coelhas (KÜNZEL et al., 2015).

O presente estudo relata um caso de carcinoma endometrial em um coelho de oito anos, que de acordo com HARCOURT-BROWN (2002) é a neoplasia mais comum em coelhos idosos, acometendo mais de 60% dos animais acima de quatro anos. Com o avançar da idade, a celularidade do endométrio sofre alterações progressivas aumentando, assim, o teor de colágeno no útero (KLAPHAKE & MURPHY, 2012), que para BABA & VON HAAM (1972), a senescência do endométrio pode ser um fator importante para o desenvolvimento do carcinoma uterino.

Os sinais clínicos mais encontrados no carcinoma endometrial são hematúria e/ou sangramento vaginal serosanguinolento (SAITO et al., 2002; KLAPHAKE & MURPHY, 2012; KÜNZEL et al., 2015), e em estágio mais avançado da doença, anorexia, depressão, inapetência e metástases óssea e pulmonar que causam claudicação e dispneia podem ser observados (HAIST et al., 2010; WALTER et al., 2010; KLAPHAKE & MURPHY, 2012). Esses sinais não se expressaram na paciente, uma vez que o animal apresentava apenas perda de peso como queixa principal. Distúrbios reprodutivos podem estar associados ao carcinoma de

endométrio causando diminuição da fertilidade, crias pequenas, retenção fetal e natimortos (KLAPHAKE & MURPHY, 2012).

Como descrito na literatura, o diagnóstico baseou-se na palpação abdominal. KÜNZEL et al., (2015) ao avaliarem 50 coelhos com distúrbios uterinos, verificaram que aproximadamente 50% dos animais revelaram, à palpação abdominal, massas ampliadas e/ou irregulares em abdômen caudoventral indicando lesões uterinas. Massas tumorais devem ter como diagnósticos diferenciais mucometra, hiperplasia endometrial e endometrite (SLADAKOVIC et al., 2015), além de prenhes, piometra e aneurisma endometrial venoso (KLAPHAKE & MURPHY, 2012).

Com a progressão da doença, metástases pulmonar e abdominal podem ser encontradas na fase final do carcinoma uterino (HARCOURT-BROWN, 2002) e exames complementares como radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal são importantes para identificá-los. HAIST et al., (2010) descreveram um quadro de fratura óssea em fêmur de coelho doméstico devido a metástase de carcinoma endometrial. Os autores mostram que a possibilidade de fratura patológica decorrente da metastização por carcinoma uterino deve ser considerada. O presente estudo difere da literatura, uma vez que a presença de metástases não foi detectada em pulmão e nem em órgãos adjacentes. Este resultado apresentado foi decorrente da descoberta na fase inicial da doença, uma vez que a avaliação rotineira do animal possibilita um diagnóstico precoce levando a um melhor prognóstico.

O tratamento de eleição para carcinoma uterino é a ovário-histerectomia, e durante o procedimento cirúrgico, uma massa aderida foi observada em um dos cornos uterinos, entretanto na literatura, o carcinoma em útero é considerado frequentemente multicêntrico, podendo acometer ambos os cornos (KLAPHAKE & MURPHY, 2012), entretanto há relatos de massas tumores que acometem ambos os cornos terem diagnósticos diferentes em um mesmo animal como leiomiossarcoma. (KUROTAKI et al., 2007) O tamanho do nódulo observado nesse estudo está de acordo com o encontrado na literatura, uma vez que carcinomas uterinos podem variar de três a cinco centímetros de diâmetro (VINCI et al., 2010).

Características histopatológicas semelhantes às encontradas nesse estudo foram descritas por KUROTAKI et al., (2007), que caracterizaram a neoplasia uterina composta por células epiteliais neoplásicas com formações predominantemente tubulares, atipia moderada, circundado por uma pequena quantidade de estroma fibroso. Várias figuras de mitoses foram descritas por esses autores, o que difere de nosso estudo, uma vez que poucas mitoses foram encontradas. Diferentemente VINCI et al., (2010) relataram raras células em mitoses e múltiplos focos de crescimento sólido visíveis em carcinoma endometrial, fato estes não observados em nosso estudo, entretanto células poligonais, com citoplasma escasso, núcleos ovais e nucléolo evidentes também foram relatados em nosso estudo. O carcinoma endometrial pode ser do tipo papilar ou tubular/sólido, dependendo da invasão do miométrio ou não ASAKAWA et al., (2008). Na análise histopatológica não se observou invasão do miométrio sugerindo que seja um carcinoma de modo expansivo, já que esse tipo não apresenta o caráter infiltrativo.

Em relação ao seguimento, o paciente aqui relatado apresentou um tempo de sobrevivência de 23 meses após a cirurgia de ovário-histerectomia, tempo muito superior ao encontrado na literatura. ASAKAWA et al., (2008) fizeram o acompanhamento em 17 coelhos dos 88 animais que apresentavam distúrbios uterinos e observaram que sete animais morreram dentro de seis meses após o

procedimento cirúrgico, quatro foram eutanasiados devido ao péssimo estado clínico e seis animais sobreviveram mais de seis meses após a cirurgia. KÜNZEL et al., (2015) relatam que dos 23 animais com distúrbios uterinos que passaram por procedimento cirúrgico, quatro animais foram eutanasiados ou morreram logo após o procedimento cirúrgico e que no geral, 80% dos animais estavam vivos após seis meses a cirurgia. O sucesso para o tempo de sobrevivência dos animais dependerá muito do estado clínico do animal no momento da cirurgia, uma vez que sintomas como anorexia, emaciação, anemia severa, desidratação e metástases são as principais causas de morte (SAITO et al., 2002). A explicação para que o animal apresentasse um tempo de sobrevivência superior pode ser devido ao bom estado geral que o animal apresentava no momento do procedimento e possivelmente pelo baixo grau de malignidade do carcinoma endometrial, uma vez que o animal veio a óbito não em decorrência da doença e sim de uma cardiopatia descoberta há poucos meses. Até o momento do óbito o animal passou por exames periódicos para pesquisas de metástases que se revelaram negativos.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o carcinoma endometrial é uma doença comum que acomete coelhos domésticos idosos e que o diagnóstico precoce proporciona uma maior expectativa de vida.

REFERÊNCIAS

ASAKAWA, M. G., GOLDSCHMIDT, M. H.; UNE, Y.; NOMURA, Y. The Immunohistochemical Evaluation of Estrogen Receptor- α and Progesterone Receptors of Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Endometrium in 88 Pet Rabbits. **Veterinary Pathology**. v. 45, n. 2, p. 217-225, 2008.

BABA, N.; VON HAAM, E. Animal model: spontaneous adenocarcinoma in aged rabbits. **American Journal of Pathology**. v. 68, n. 3, p. 653-656, 1972.

BONFITTO, V. L. L.; ANDRADE, L. A. L. A. p53, estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation with morphological data and disease stage at hysterectomy. **São Paulo Medical Journal**. v. 121, n. 4, p.163-166, 2003.

HAIST, V.,HIRSCHFELD, S. G., MALLIG, C., FEHR, M., BAUMGÄRTNER, W. Pathologic fracture of the femur due to endometrial adenocarcinoma metastasis in a female pet rabbit (*Oryctolagus cuniculi*). **Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift**. v.123, n. 7, p. 346-51, 2010.

HARCOURT-BROWN, F. Urogenital diseases. In: _____ **Textbook of rabbit medicine**. 1. ed. Oxford-Elsevier Science. cap. 14 p. 335-351, 2002.

KLAPHAKE, E.; MURPHY, J. P. Disorders of the reproductive and urinary systems. In: QUESENBERRY, K. E.; CARPENTER, J. W. **Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery**. 3. ed. Missouri: Elsevier. 2012, cap. 17 , p. 217 - 231.2012.

KÜNZEL, F., GRINNINGER, P., SHIBLY, S., HASSAN, J., TICHY, A., BERGHOLD, P., FUCHS-BAUMGARTINGER, A. Uterine Disorders in 50 Pet Rabbits. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 51, n.1, p. 8-14, 2015.

KUROTAKI, T.; KOKOSHIMA, H.; KITAMORI, F.; KITAMORI, T.; TSUCHITANI, M. A case of adenocarcinoma of endometrium extending into the leiomyoma of the uterus in a rabbit. **The Journal of Veterinary Medical Science**. v. 69, n. 9, p. 981-984, 2007.

MACLACHLAN, N. J.; KENNEDY, P. C. Tumors of the genitals systems. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. cap. 11, p. 547-573.2002.

SABA, C. F.; LAWRENCE, J. A. Tumors of the female reproductive system. In: WITHROW, S. J; VAIL, D. M; PAGE, R. L. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5 ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2013. cap. 26. p. 532- 537.

SAITO, K.; NAKANISHI, M.; HASEGAWA, A. Uterine disorders diagnosed by ventrotomy in 47 rabbits. **The Journal of Veterinary Medical Science**. v. 64, n. 6, p. 495-497, 2002.

SLADAKOVIC, I., SANCHEZ, D., GUZMAN, D. S. M., PETRITZ, O. A., MOHR, F. C., MCGRAW, S.A. Unilateral cervical and segmental uterine horn aplasia with endometrial hyperplasia, mucometra, and endometritis in a domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). **Journal of Exotic Pet Medicine**. v. 24, n. 1, p. 98–104, 2015.

VINCI, A.; BACCI, B.; BENAZZI, C.; CALDIN, M.; SARLI, G. Progesterone receptor expression and proliferative activity in uterine tumours of pet rabbits. **Journal of Comparative Pathology**. v. 142, p. 323-327, 2010.

WALTER, B., POTH, T., BÖHMER, E., BRAUN, J., MATIS, U. Uterine disorders in 59 rabbits. **Veterinary Record**. v.166, p. 230-233, 2010.