

MARIANA BARRADAS ALEIXO

**NEOPLASIAS TEGUMENTARES EM FURÕES
(*MUSTELA PUTORIUS FURO*):**

**Estudo retrospectivo de 40 neoplasias tegumentares
em furões.**

ORIENTADOR INTERNO:

Pedro Faísca

ORIENTADOR EXTERNO:

Antonio Ramis

Universidade Lusófona De Humanidades E Tecnologias

Faculdade De Medicina Veterinária

Lisboa

2016

MARIANA BARRADAS ALEIXO

**NEOPLASIAS TEGUMENTARES EM FURÕES
(*MUSTELA PUTORIUS FURO*):**

**Estudo retrospectivo de 40 neoplasias tegumentares
em furões.**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado
em Medicina Veterinária conferido pela Universidade
Lusófona de Humanidades e Tecnologia.

Orientador Interno: Professor Doutor Pedro Faisca

Orientador Externo: Professor Doutor Antonio Ramis

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa, 2016

Presidente:

Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente:

Professora Doutora Rute Noiva

Orientador:

Professor Doutor Pedro Faísca

AGRADECIMENTOS

À minha família, amigos, colegas e docentes que fizeram parte deste percurso desde o início e o enriqueceram de forma inigualável.

Em especial ao professor Pedro Faísca por me ter orientado na realização desta dissertação e por se demonstrar sempre disponível para esclarecer as minhas dúvidas.

A toda a equipa e colegas do Serviço de Anatomia Patológica Veterinária da Universidade Autónoma de Barcelona pelo apoio, ajuda e partilha de todo o seu conhecimento e paixão por Patologia.

Em especial ao professor Antonio Ramis por me ter orientado durante o estágio e aos residentes do Serviço por serem incansáveis e pela imensa vontade de ensinar aos que agora iniciam este percurso.

RESUMO

A crescente popularidade dos furões como animais de companhia tem vindo a trazer novas luzes às mais diversas áreas da medicina veterinária em relação a esta espécie. Uma delas é a oncologia, onde um maior número de dados disponíveis referentes a neoplasias tem vindo a mudar o que se pensava saber sobre estas patologias em furões. Sendo as neoplasias cutâneas e tegumentares uma parte significativa do total de neoplasias observadas, esta dissertação teve o objectivo de recolher os dados epidemiológicos e características histológicas em neoplasias tegumentares em furões domésticos. Foi feita uma pesquisa por palavras-chave e diagnósticos codificados na base de dados da SDPV-UAB a fim de recolher esta informação e 40 amostras de neoplasias correspondiam aos critérios de inclusão neste estudo. As neoplasias tegumentares tiveram uma prevalência de 31,6% de todas as neoplasias encontradas em furões, sendo superiores ao descrito, assim como as neoplasias consideradas malignas, podendo-se relacionar com factores de manejo reprodutivo, alimentar e médico, assim como localização geográfica. Os tipos de neoplasia tegumentares mais comumente encontradas foram os mastocitomas cutâneos (17: 42,5%), os tumores de glândulas sebáceas (6: 15%) e tumores de glândulas apócrinas (6: 15%). A idade dos furões afetados variava de inferior a 6 meses a mais de 10 anos de idade. A incidência neoplásica era mais elevada entre a faixa etária dos 4 aos 7 anos, sendo que a média de idade para ocorrência eram os 5,6 anos. Não se observou predileção de género embora se observassem maiores prevalências em fêmeas e machos esterilizados e castrados, respetivamente. As restantes prevalências de neoplasias observadas coincidiam com as descritas a nível bibliográfico.

Palavras-chave: furão, neoplasia, tegumento.

ABSTRACT

The rising popularity of ferrets as pets has been bringing new lights to different veterinary fields related to this species. One of these fields is oncology, where the increasing data available regarding neoplasias has been changing what we thought we knew about these diseases in ferrets. Being the cutaneous and tegument neoplasias a very large part of all the neoplasias in ferrets, this dissertation had the objective to collect epidemiological data and histologic characteristics on integumentary neoplasms in pet ferrets. A keyword and code search was made at the SDPV-UAB database to collect the information and 40 neoplasms met the criteria for inclusion in the study. Integumentary neoplasms were found to have a prevalence of 31,6% of all neoplasms found in the ferret. This is a higher number than the observed by other authors, as well as the malignant neoplasia found, and could be related to husbandry practices and geographic location. The most common tumor types were mast cell tumor (17: 42,5%), sebaceous glands tumor (6; 15%) and apocrine glands tumor (6; 15%). The age of the affected ferrets ranged from less than 6 months to more than 10 years of age. Tumor incidence was highest in ferrets between 4 and 7 years of age; the mean of age for neoplasm occurrence was of 5,6 years. No sex predilection was found, although higher prevalence of integumentary neoplasms was observed in neutered females and males. The other observed prevalences were similar to those described in the bibliography.

Keywords: ferret, neoplasia, tegument.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AT - Azul de Toluidina

FSV – Fibrossarcoma Vacinal

CK - Citoqueratina

ECF-A – *Eosinophil Chemotactic Factor A*

ECVP – European College of Veterinary Pathology

HE - Hematoxilina-Eosina

HPF – High Power Fields

LT – Leucotrieno

MAD – Membro Anterior Direito

MAE – Membro Anterior Esquerdo

MPD – Membro Posterior Direito

MPE – Membro Posterior Esquerdo

MCT – Mast cell tumor

PAAF – Puncção e Aspiração de Agulha Fina

PAF – *Platelet aggregation factor*

PAS – Periodic-Acid-Schiff

PCV – Porcine Circovirus

PG – Prostaglandina

PRRS – Porcine Reproductive & Respiratory Syndrome

SNC – Sistema Nervoso Central

TNF- α – *Tumor necrosis factor α*

UAB – Universidade Autónoma de Barcelona

1 ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	I
RESUMO	III
ABSTRACT	IV
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	V
1 ÍNDICE	VI
1 CAPÍTULO I	1
1.1 ATIVIDADES DE ESTÁGIO	1
2 CAPÍTULO II	5
2.1 INTRODUÇÃO	5
2.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.2.1 CARACTERÍSTICAS TEGUMENTARES DA ESPÉCIE	7
2.2.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA NEOPLASIAS CUTÂNEAS	8
2.2.3 NEOPLASIAS TEGUMENTARES	10
2.2.4 OBJECTIVOS	34
2.3 MATERIAL E MÉTODOS	34
2.4 RESULTADOS	35
2.4.1 MASTOCITOMAS CUTÂNEOS	37
2.4.2 NEOPLASIAS DE GLÂNDULAS SEBÁCEAS	41
2.4.3 NEOPLASIAS DE GLÂNDULAS APÓCRINAS	47
2.4.4 NEOPLASIAS DE MÚSCULO LISO	49
2.4.5 FIBROSSARCOMA	50
2.4.6 CORDOMA	53
2.4.7 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	54
2.4.8 HEMANGIOMA	55
2.4.9 LINFOMA	57
2.4.10 SARCOMA	58
2.4.11 CARCINOMA ADRENOCORTICAL (METÁSTASE CUTÂNEA)	60
3 DISCUSSÃO	64
4 CONCLUSÃO	67
5 ANEXOS	75
6 BIBLIOGRAFIA	68

Índice de Figuras:

Figura 1 – Mastocitoma cutâneo – H&E.

Figura 2 - Mastocitoma cutâneo - Coloração Azul de Toluidina.

Figura 3 - Mastocitoma cutâneo – C-KIT.

Figura 4 - Epitelioma sebáceo – H&E.

Figura 5 - Epitelioma sebáceo – H&E.

Figura 6 - Epitelioma sebáceo – H&E.

Figura 7 - Carcinoma Sebáceo – H&E.

Figura 8 - Carcinoma Sebáceo – H&E.

Figura 9 - Carcinoma Sebáceo – H&E.

Figura 10 - Fibrossarcoma – H&E.

Figura 11 - Fibrossarcoma – H&E.

Figura 12 - Fibrossarcoma – H&E.

Figura 13 - Cordoma – H&E.

Figura 14 - Cordoma – H&E.

Figura 15 - Hemangioma cavernoso cutâneo – H&E.

Figura 16 - Linfoma gengival – H&E.

Figura 17 - Linfoma gengival – H&E.

Figura 18 - Sarcoma – H&E.

Figura 19 - Sarcoma – H&E.

Figura 20 - Metástase cutânea de Carcinoma adrenal cortical – H&E.

Figura 21 - Metástase cutânea de Carcinoma adrenal cortical – H&E.

Figura 22 - Metástase cutânea de Carcinoma adrenal cortical – CK negativo.

Figura 23 - Metástase cutânea de Carcinoma adrenal cortical – PAS negativo.

Figura 24 - Metástase cutânea de Carcinoma adrenal cortical – AT negativo.

Índice de Gráficos:

Gráfico 1- Casuística de Necrópsias efetuadas durante o estágio, por espécie.

Gráfico 2 - Casuística de Diagnóstico histopatológico efetuados durante o estágio, por espécie.

Gráfico 3 – Percentagem de prevalência das neoplasias observadas.

Gráfico 4 - Distribuição da variável idade em anos em que se observam neoplasias.

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Tipo e localização de 40 tumores cutâneos em furões de 5 meses a 10 anos de idade.

1 CAPÍTULO I

1.1 ATIVIDADES DE ESTÁGIO

O estágio curricular foi desenvolvido no Servei de Diagnòstic de Patologia Veterinari (SDPV) da Universidade Autònoma de Barcelona (UAB), sob a orientação do Diplomado pelo ECVP António Ramis e sub-orientação de 4 outros Diplomados do ECVP. Teve o seu início no dia 1 de Outubro de 2015 e o seu termino no dia 1 de Abril de 2016, perfazendo uma duração total de 6 meses e 1098 horas de carga horária total. Durante esta estadia tive oportunidade de passar pelas diferentes secções que constituem um serviço de anatomia patológica: Necropsias (366 horas), Processamento de amostras (66 horas), Diagnóstico Histopatológico (610 horas) e Outras Atividades (56 horas) que incluem: Rounds de Citologia semanais, onde o Serviço de Citologia procedia à discussão de casos com o serviço de Histopatologia com comparação dos diagnósticos feitos citologicamente versus histologicamente; Rounds de Histopatologia, onde eram fornecidas pelos Patologistas do SDPV 4 lâminas no início da semana para que se observassem, descrevessem e quando possível que se chegasse a um possível diagnóstico através de consulta bibliográfica ou com conhecimentos previamente adquiridos, sendo que no final da semana um dos patologistas procedia à sua correção e discussão com os restantes residentes e internos, de forma a melhorar as descrições e diagnósticos morfológicos finais; Rounds de Macroscopia, onde conjuntamente com os internos e residentes do Serviço, descrevia as lesões observadas macroscopicamente através de fotografias, emitindo diagnósticos morfológicos, relacionando com possíveis etiologias e agentes e procedendo a uma discussão aberta com o patologista presente; *Journal Clubs* mensais onde um dos residentes ou internos apresentava aos restantes um artigo de interesse com uma apresentação *PowerPoint* e onde se discutiam os pontos fortes e fracos do artigo, revendo conceitos relativos às mais diversas doenças; ainda também de forma mensal, a realização de *Mock Exams* que de modo sistemático, aferiam diferentes capítulos dos livros sujeitos a exame pelo *European College of Veterinary Pathology* (*Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals; McGavin, Zachary's Pathologic Basis of Veterinary Disease; Kumar, Abbas, Fausto-Robbins and Cotran's Pathologic Basis of Disease*). Tive também oportunidade de assistir a várias palestras e apresentações de teses de Doutoramento que tiveram lugar na UAB aquando da minha estadia.

Nas necrópsias tive oportunidade de realizar necrópsias ou assistir os alunos da disciplina de Sanidad Animal a realizá-las, tornando-me cada vez mais familiarizada com os protocolos utilizados no Serviço, sendo assim possível guiar os alunos através dos protocolos de necrópsia, consoante as espécies e quando possível tirando dúvidas de natureza prática e/ou teórica. Durante as necrópsias também pratiquei diversas técnicas auxiliares de diagnóstico nos cadáveres, como colheita de esfregaços e de Líquido Ceforraquidiano (LCR) para estudo microbiológico, citologias, recolha de material biológico para toxicologia, colheita de humor aquoso da câmara anterior, etc. Auxiliei no manuseio e registo fotográfico de órgãos onde se observavam lesões macroscópicas dignas de registo, adquirindo assim conhecimentos fotográficos relativos a capturas macroscópicas de lesões, com objetivo de evidenciar e esclarecer as lesões observadas em cada necrópsia.

Também realizei, após o término de cada necrópsia, a recolha e corte de amostras em fresco para a fixação em formol e, aquando da sua fixação procedi ao seu corte e colocação em cassetes para processamento histopatológico, desta forma ganhando perceção de como recolher, cortar e posicionar uma boa amostra de dimensão e zona ideais para a sua observação e diagnóstico histológico correto; também auxiliava no processo de limpeza e manutenção de material e da sala de necrópsia.

No final das necrópsias assistia às discussões realizadas pelos patologistas responsáveis naquela semana pelas necrópsias, onde se discutiam possíveis diagnósticos e se fazia uma descrição macroscópica e diagnóstico morfológico das lesões encontradas e observadas na necrópsia, sendo que o diagnóstico definitivo era quase sempre alcançado apenas através da histopatologia. Seguidamente procedia à recolha de dados para os registos de necrópsias e posterior introdução de dados no software DIAGNET.

Realizei descrições histopatológicas de casos reais provenientes de biópsias do Hospital Veterinário da UAB, outros clientes ou de necrópsias que segui, realizadas pelo SDPV da UAB, com posterior revisão por parte de um dos residentes, deste modo ganhando progressivamente competências e conhecimentos relativos as regras e à utilização de termos e dialeto apropriado nas descrições assim como na emissão de diagnósticos morfológicos e etiológicos.

As espécies mais observadas em sala de necrópsia (Gráfico 1) foram as espécies domésticas canina e felina, facto que se explica facilmente nos dias de hoje, derivado ao valor sentimental destes animais e interesse dos proprietários em saber de que padeciam os seus animais ou da necessidade de procurar explicações e/ou responsabilizar terceiros aquando da morte de animal por negligência, envenenamento ou maus tratos; assim como a realização de necrópsias por interesse pessoal dos profissionais de saúde em patologias

difíceis de tratar ou que não chegaram a ser diagnosticadas; a segunda espécie mais necropsiada foi a espécie suína, devido ao grande valor diagnóstico e de prevenção que as necropsias de suínos têm em patologias, como por exemplo, de deficiências de nutrientes (Vitamina E e Selênio) com lesões patognomônicas observáveis em necrópsias, ou em doenças virais como o Síndrome Reprodutivo e Respiratório Porcino (PRRS) e o Circovírus Porcino (PCV), para os quais o SDPV possuía uma técnica de Imunohistoquímica (IHQ) de grande qualidade que permitia um diagnóstico acertado e rápido, assim minimizando prejuízos aos produtores; seguidamente os exóticos, sendo notável o aumentado interesse e a quantidade de espécies exóticas devido ao crescimento da população de animais exóticos como animais de companhia e uma interesse diagnóstico acrescido nestas espécies já que não sendo tão habituais, os conhecimentos patológicos são por vezes limitados e a necrópsia faculta meios de diagnóstico e possibilidades de aprendizagem acerca destas espécies. Dentro destes animais exóticos foram necropsiados: Coelhos (13); Furões (3); Porcos-da-índia (3); Ratazanas (2); Chinchilas (1), Hamster (1), Ouriço Africano (1). As necrópsias a Aves dividiam-se entre animais de produção ou de criação e treino: Galinha doméstica (9); Águia-Real (2); Pomba (2); Arara (1); Papagaio Cinzento (2). Os Cetáceos eram provenientes de capturas acidentais ou em casos de animais que se perdiam dos progenitores por doença ou outros fatores externos que se tentavam averiguar por necrópsia: Golfinho (6), Baleia-Piloto (2), Rorqual (1), assim como répteis: Tartaruga marinha (3) Piton (1) e Elasmobrânquios: Tubarão zorro (1). Perfazendo um total de 216

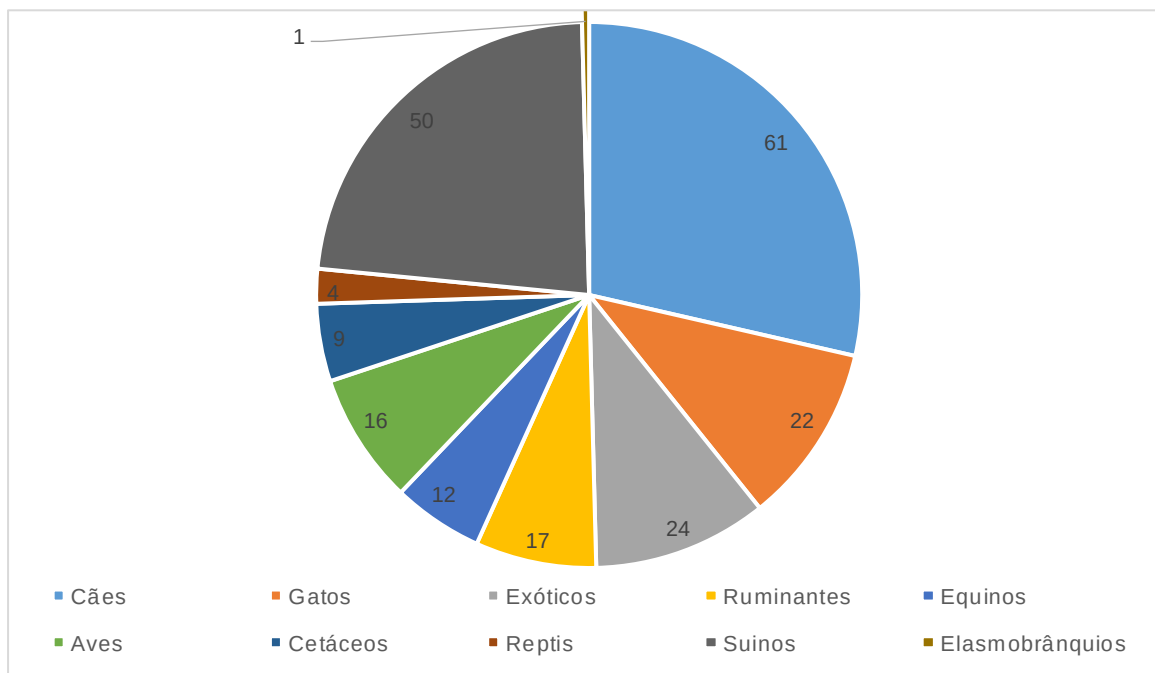


Gráfico 1. Casuística de Necrópsias efetuadas durante o estágio, por espécie. Total: 216.

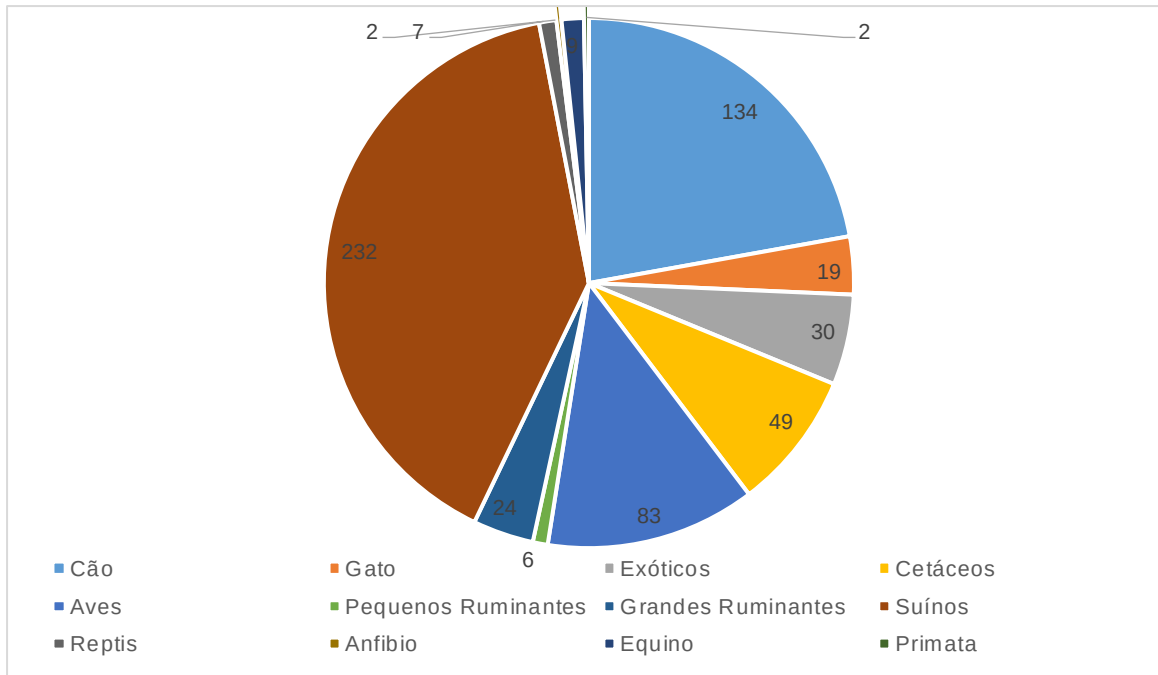


Gráfico 2. Casuística de Diagnóstico histopatológico efetuados durante o estágio, por espécie. Total: 597

necrópsias.

O diagnóstico histopatológico (Gráfico 2) teve como espécie mais frequente a espécie suína, devido ao facto de que, como anteriormente referido, o SDPV ter a disposição uma técnica de IHQ para PCV e PRRS de muito boa qualidade, assim como um patologista especializado em doenças de suínos. Seguidamente a espécie canina, sendo que a maioria das amostras provinham do Hospital Veterinário da Faculdade de Veterinária da UAB e ocasionalmente casos externos. Em terceiro lugar os grandes Ruminantes eram amostras muitas vezes provenientes de matadouros, sendo que a maioria era dada como urgente devido ao facto de na sua maioria serem suspeitas de Tuberculose ou de Cisticercose, ambas zoonoses que afetam de modo gravoso e têm consequências na saúde humana, sendo que um diagnóstico rápido era necessário. As amostras de cetáceos eram igualmente numerosas, devido a serem referenciadas a um patologista especialista em cetáceos e eram provenientes de captura accidental e/ou com origem nas necrópsias efetuadas, parques aquáticos ou organizações externas. Igualmente recebiam variadas amostras de animais exóticos, como primatas, anfíbios, grandes felinos, répteis entre outros provenientes do Zoo de Barcelona. No total foram analisadas 597 amostras no período de estágio.

2 CAPÍTULO II

2.1 INTRODUÇÃO

O Furão, ou *Mustela putorius furo*, assim como outros pequenos mamíferos continuam a crescer em popularidade como animais de companhia hoje. Esta espécie (ainda proibida em Portugal) pertence à ordem Carnivora, família Mustelidae, que também inclui a doninha, o texugo e a lontra, entre outros. A palavra furão vem do latim *furo* que significa ladrão e a palavra *putorius* deriva do latim *putor*, significando mau odor, acertadamente descrevendo o odor que estes animais ocasionalmente exalam (Martin et al, 2007). Vivem normalmente de 5 a 6 anos, mas esperanças de vida entre os 8 e 9 anos não são raras (Besch-Williford, 1987).

Devido a esta recente crescente popularidade do furão como animal de companhia a capacidade diagnóstica dos clínicos e o seu conhecimento sobre esta espécie têm sido alvo de grande desenvolvimento e evolução, sobretudo em termos de doenças que há 15 anos se davam como raras em furões, como é o caso das neoplasias, são hoje em dia mais amplamente descritas. As neoplasias em furões com maior incidência descrita em 1988 eram os linfossarcomas, as neoplasias ováricas e neoplasias cutâneas (Goad & Fox, 1988). Hoje em dia, com uma capacidade diagnóstica superior de neoplasias e devido a uma melhor documentação dos casos científicos reportados, o número de casos descritos sofreu um aumento exponencial.

No geral, em furões, as neoplasias endócrinas aparentam ser as que maior prevalência têm (39,7%), sendo que os tumores das ilhotas de Langerhans (Insulinomas) são as neoplasias mais comuns (21,7%) e as segundas mais comum são as neoplasias do córtex da adrenal (16,7%). Seguidamente descrevem-se os tumores hemolinfáticos (15,2%) onde o linfoma é o tumor hematopoiético mais comum (11,9%) e o que mais comumente apresenta comportamento biológico de malignidade. Seguidamente estão as neoplasias tegumentares (12,9%) e as digestivas (8,4%). A idade dos furões afetados varia desde o primeiro mês de vida até aos 15 anos ou mais, sendo que se observa um pico de incidência dos 4 aos 7 anos. Não se observa predisposição em relação ao género embora se descreva que se verificam com mais frequência em fêmeas esterilizadas e machos castrados que em fêmeas e machos inteiros (Li & Fox, 1998).

Contudo, estas prevalências podem variar conforme a localização geográfica, sendo que se observa uma maior prevalência de neoplasias em furões Norte Americanos e Japoneses (Miwa & Kurosawa, 2008) e menores prevalências de neoplasias em furões europeus (Eatwell K., 2004) e australianos (Lewington J., 2007). Isto pode estar relacionado com fatores genéticos ou manejo nestes países que se podem relacionar com as prevalências mais altas ou mais baixas de neoplasias, como hábitos de castração e esterilização que podem variar grandemente de país para país (Li & Fox, 1998).

Em cerca de 12 a 20% dos casos podem-se ainda observar múltiplos tipos de tumores, sendo que o insulínoma e o carcinoma do córtex adrenal são os mais observados concorrentemente. Contudo esta observação não deve ser interpretada como uma síndrome neoplásica com origem num mecanismo tumorigénico comum, já que na maioria das vezes não há qualquer tipo de correlação entre eles. Como as neoplasias endócrinas são comuns em furões é razoável que em furões de meia idade e geriátricos se observem por vezes múltiplos tipos de tumor em simultâneo ao longo das suas vidas (Williams & Weiss, 2003).

Uma questão que o clínico deve ter presente aquando da avaliação clínica, diagnóstica, prognóstica e de tratamentos destes animais, é de que não se tratam ou se equivalem a cães ou gatos, podendo muitas vezes levar o clínico a fazer prognósticos pouco acertados. Por exemplo, no caso de mastocitomas, que em cães muitas vezes são malignos e podem ser fatais, em furões estes apresentam sobretudo um comportamento benigno com bom prognóstico; o insulínoma que raramente metastiza em furões e estão associados com um prolongado tempo de sobrevivência, em cães e gatos tem o potencial de metastizar rapidamente, resultando em períodos de sobrevivência curtos; ou o carcinoma do córtex adrenal que metastiza rapidamente em cães e em furões apenas mais tardiamente, sendo que com uma excisão atempada garante um bom prognóstico nesta neoplasia. Por esta razão, extrapolações diagnósticas e opções terapêuticas podem resultar em situações inesperadas ou difíceis para o clínico (William & Weiss, 2003).

As neoplasias cutâneas por tomarem manifestações externas visíveis aos donos atentos são de fácil identificação e são muitas vezes razão para o dono procurar ajuda veterinária para prosseguir com um diagnóstico, tratamento e se for o caso excisão cirúrgica e quimioterapia adequada.

As publicações mais recentes disponíveis indicam que as neoplasias cutâneas nesta espécie representam grande parte de todas as neoplasias reportadas, apresentando de 12,9-18% de incidência (Williams & Weiss, 2003; Li & Fox, 1998). Distintos autores referem as seguintes neoplasias tegumentares como as mais comumente observadas, ainda que a sua ordem de maior ou menor prevalência varie consoante os diferentes estudos revisados.

Observam-se os mastocitomas cutâneos com prevalências entre 16%-30% (Hillyer & Quesenberry, 1997; Parker & Picut, 1993); as neoplasias de glândulas sebáceas, incluindo adenomas ou epitelomas sebáceos com prevalências de 58% num estudo (Parker & Picut, 1993); com menor frequência observam-se ainda as neoplasias de glândulas apócrinas e fibromas (Williams & Weiss, 2003; Parker & Picut, 1993). A vasta maioria destas neoplasias de tegumento são benignas e a maioria são neoplasias primárias, sendo que segundo um estudo, 28% de todas as neoplasias cutâneas era maligna e destes 28%, 87% eram de origem primária tegumentar (Williams B., 2010). Ocasionalmente outras neoplasias cutâneas são reportadas em furões como é o caso de neoplasias vasculares; sarcomas subcutâneos com origem em músculo liso associados a folículos pilosos, fibrossarcomas associados a vacina e outras neoplasias benignas como lipomas e papilomas escamosos. As neoplasias mamárias são raras em furões (Williams B. 2010).

2.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.2.1 Características tegumentares da espécie

A pele dos furões está coberta por pêlo que compreende um sub-pêlo curto e suave e uma camada de pelos longo e fortes que perfazem a camada de pelo visível. Estes pêlos emergem de folículos chamados “folículos compostos”, ou seja, um folículo compreende um pelo primário longo associado a um grupo de folículos com pelos secundários que perfazem o sub-pêlo. Estes folículos primários apresentam músculos eretores do pêlo associados que se inserem ao redor da raiz e são mais desenvolvidos na face ventral e dorsal da cauda.

A pele em si é espessa e contém numerosas glândulas sebáceas, altamente desenvolvidas na zona ventral e dorsal da cauda, *pinna* e canal auditivo e ausentes em outros locais de zonas glabras como plano nasal e almofadas plantares. Estas glândulas produzem as substâncias que caracterizam o odor natural dos furões. Estas glândulas tornam-se menos ativas em furões castrados ou esterilizados, sendo que fêmeas e machos adultos apresentam estas glândulas maiores que os demais que foram esterilizados ou castrados. Possuem também glândulas sudoríparas apócrinas adjacentes aos infundíbulos foliculares primários compostas de epitélio secretor altamente diferenciado, consistindo de um epitélio simples cubóide que se dispõem sobre células mioepiteliais (Kelleher, 2002; Martin et al, 2007). Contudo a regulação térmica do furão é feita majoritariamente através de *panting* já que estas glândulas sudoríparas não são muito desenvolvidas. Os furões, como acontece em outros mustelídeos, possuem glândulas anais que produzem o odor responsável pelo cheiro característico dos furões. Estas glândulas são esvaziadas quando o furão está agitado ou em fêmeas em estro (Besch-Williford, 1987).

2.2.2 Métodos diagnósticos para neoplasias cutâneas

A abordagem diagnóstica a tumores cutâneos deve ser feita recorrendo a vários métodos diagnósticos auxiliares disponíveis ao clínico. Contudo para um correto diagnóstico de neoplasias, quer de pele ou qualquer outra, é necessário recorrer a biópsia e análise microscópica na grande maioria das situações. Deve-se iniciar por realizar uma avaliação citológica em primeira instância, menos invasiva. Esta avaliação citológica pode ser feita através de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), que se realiza através da recolha de células do local do crescimento através da punção com agulha da massa e criando pressão negativa com o êmbolo da seringa; aconselha-se a utilização de uma agulha de 22G ou 25G, contudo a morfologia celular conserva-se melhor com a utilização de *gauges* menores. Também se pode utilizar punção sem a utilização de pressão negativa; para isso deve-se imobilizar a massa e inserir a agulha do tamanho apropriado e com movimentos repetidos em direção ao centro da massa recolhem-se as amostras celulares, esta técnica preserva melhor a morfologia celular que a técnica em que se utiliza pressão negativa. Posteriormente separa-se a agulha da seringa, enche-se a seringa com ar, a agulha é colocada de novo e com o ar força-se a saída do conteúdo aspirado para as lâminas e processa-se para observação em microscopia, normalmente através de uma coloração Diff-Quik. Os critérios citológicos de modo muito generalizado que indicam malignidade são a presença de elevado pleomorfismo celular e presença de populações celulares que não se deviam encontrar no local da punção, assim como características nucleares como ratio núcleo-citoplasma elevados e nucléolos visíveis ou múltiplos, assim como numerosas figuras mitóticas ou mitoses aberrantes. Por citologia pode-se ainda dividir a população celular em tumores de células redondas, mesenquimais ou epiteliais, infelizmente quanto mais imaturas ou indiferenciadas as células são, mais difícil é de identificar a linhagem celular a que pertencem. Algumas neoplasias são difíceis de avaliar citologicamente, como hemangiossarcomas podem ser difíceis de avaliar por PAAF devido ao seu nível de vascularização (podendo dar origem a hemorragias e ser difícil a visualização das células neoplásicas por entre abundantes eritrócitos), assim como casos de tumores com inflamação associada onde se deve confirmar histopatologicamente a natureza tumoral (Richardson, R., 1978).

Posteriormente é aconselhável submeter uma amostra do tecido para a sua avaliação histopatológica com o fim de chegar a um diagnóstico definitivo e até ajudar na tomada de decisões terapêuticas. Aconselha-se uma biópsia excisional na maioria das vezes, contudo se não é possível uma biópsia incisional também pode ser efetuada; este tipo de biópsia é mais frequentemente utilizado em neoplasias de grandes dimensões, a secção de tecido

biopsiado deve ser representativo da lesão, sendo que tecido necrosado ou infectado deve ser evitado e se possível a recolha deverá ser feita entre a transição de tecido normal e tecido neoplásico. As biópsias excisionais são quase sempre as mais aconselhadas e as margens sempre que possível devem ser estimativamente o diâmetro do tumor em redor e em profundidade, contudo muitas vezes por condicionantes de tecido e de encerramento da ferida cirúrgica nem sempre é possível (Osborne, C. 1974; Withrow, S., 1987).

A análise histopatológica das biópsias apresenta grande valor de prognóstico pois permite avaliar parâmetros de malignidade que a citologia não consegue apesar de muitos dos critérios de malignidade serem semelhantes, a citologia não consegue avaliar a arquitetura tumoral e o seu padrão de crescimento relativamente ao seu grau de invasão de tecidos subjacentes, vasos linfáticos e sanguíneos; este processo leva em último caso a disseminação e aparecimento de metástases que é o grande sinal de malignidade tumoral. Também ajuda o clínico a emitir um prognóstico observando o tipo de crescimento tumoral; neoplasias de crescimento lento podem ser tratadas com terapêutica local e cirurgia enquanto neoplasias de crescimento rápido, com presença de invasão de tecidos, necrose, altos índices mitóticos e elevados pleomorfismo, necessitam terapias mais agressivas. O exame microscópico das margens cirúrgicas é feito através da observação ou não de células neoplásicas nas proximidades dos bordos do tecido enviado, contudo é fácil compreender que esta avaliação pode muitas vezes ser errónea, sobretudo em tumores anaplásicos que infiltram vários planos de tecido de forma desregrada (Antinoff & Hahn, 2004).

Outra técnica muito útil aos patologistas na emissão de um diagnóstico acertado é a IHQ, pois em casos de neoplasias mais indiferenciadas ajuda na identificação da célula de origem tumoral e emissão de um prognóstico, diagnóstico e terapêutica acertada. A IHQ baseia-se no princípio de ligações específicas entre antigénios e anticorpos, mais comumente baseia-se conjugando uma enzima ou um fluoróforo com um anticorpo que quando ligado ao antigénio provocará uma reação que produzirá uma marcação através de produção de uma cor que será visível microscopicamente. Para isto podem ser usados anticorpos monoclonais ou policlonais. Os anticorpos monoclonais são considerados mais específicos enquanto que os policlonais são uma mistura heterogênea de anticorpos que se ligam a diversos epítomos e por isso menos específica. Já os monoclonais são produzidos em laboratório a partir de linfócitos B em ratos que são estimulados pelos diversos antigénios de interesse para epítomos específicos (Ramos-Vara, 2005). Pode ser utilizado, por exemplo, na caracterização de linfomas, CD3 para Linfócitos T e CD79a para linfócitos B tem uma marcação documentada como eficaz em furões (Rosenbaum et al, 1996; Coleman

et al., 1998). Para tumores cutâneos podem ainda ser úteis marcadores como a citoqueratina que marca tumores epiteliais; vimentina, um marcador de células de origem mesenquimal útil para sarcomas; actina, útil em leiomiomas; CD 117, ou c-KIT, útil em mastocitomas pouco diferenciados, sem apresentação de grânulos intracitoplasmáticos (Krishna, 2010).

As biopsias ou PAAF's a linfonodos são aconselhadas em casos de linfadenopatias generalizadas ou localizadas. Em furões as PAAF's podem ser complexas já que os furões adultos desenvolvem depósitos adiposos ao redor de alguns dos linfonodos mais comuns; estes linfonodos devem ser cuidadosamente palpados previamente à biópsia. Linfonodos moles e flutuantes sugerem um processo supurativo ou necrose enquanto linfonodos firmes sugerem processos neoplásicos ou inflamatórios; linfonodos envolvidos em processos neoplásicos não são geralmente dolorosos à palpação. Existem diversos métodos de obtenção de biópsias de linfonodos, semelhante ao já anteriormente referido, podem ser feitas PAAF's com auxílio a imagiologia ou excisão cirúrgica ou biópsia Tru-Cut (Perman et al., 1974).

2.2.3 Neoplasias tegumentares

2.2.3.1 Mastocitoma cutâneo

Os mastocitomas cutâneos (MCT) são tumores que têm origem na população celular de mastócitos. Podem apresentar-se de forma focal ou ser multicêntricos, localizando-se a nível cutâneo ou ocasionalmente a nível visceral como o baço, fígado e intestino. Alguns são cautelosamente classificados como mastocitose cutânea, quando observados a nível da pele, até que crescimento invasivo e evidências de anaplasia morfológica confirmem a sua natureza neoplásica, já que em múltiplos mastocitomas foram descritas regressões espontâneas em cachorros, suínos, vitelos e humanos sugerindo antes uma hiperplasia mastocitária em vez de uma verdadeira neoplasia (Jubb & Kennedy, 2008). São uma das neoplasias cutâneas mais comuns e podem apresentar um comportamento muito variável biologicamente conforme a espécie em que se encontra. Contudo, as semelhanças morfológicas entre si são mais do que as suas diferenças (Meuten, D., 2002).

A causa dos mastocitomas é desconhecida, ocasionalmente estão relacionados com inflamações crônicas ou substâncias irritantes (Nelson & Couto, 2014), mas como a maioria das neoplasias a sua etiologia é provavelmente multifatorial e em cães a predisposição de certas raças também indica que exista uma componente genética (Welle et al., 2008). Outros estudos sugeriram uma possível causa viral, mas faltam provas inequívocas de uma etiologia viral em MCT's.

Estudos em cães tentaram relacionar o prognóstico dos mastocitomas com o seu grau histológico, padrão de crescimento, localização, raça, estágio clínico, contagem de regiões organizadoras nucleares argirofilas (AgNOR), alterações da produção do gene supressor tumoral *p53* e reatividade do antígeno de células de proliferação nuclear, assim como análise da expressão do recetor de SCF e metaloproteinases da matriz (MMP) e a sua correlação com o grau histológico (Jubb & Kennedy, 2012).

Até à data, a avaliação histológica é o método de diagnóstico que apresenta critérios mais fiáveis para que se possa fazer uma correta classificação, contudo esta classificação pode ser subjetiva quando se tratam de tumores indiferenciados (Jubb & Kennedy, 2007). Vários autores referem sim que a sua etiopatogenia se relaciona com mutações encontradas no proto-oncogene *c-Kit*, encontrando em mais de metade dos cães com mastocitoma (London et al., 1996; Welle et al., 2008).

Os mastócitos possuem um recetor KIT (*c-kit*) à sua superfície (Webster et al., 2006). O seu ligando denomina-se de *stem cell factor* (SCF) e a sua interação por um processo de homodimerização causa a ativação do recetor *c-kit*, resultando na sua ativação e génese de sinais que atuam sobre processos cruciais na oncogénese como proliferação celular, adesão, apoptose e diferenciação (Forcello, M., 2004). Mutações na proteína *c-kit*, caracterizada por duplicações internas em tandem resultam numa proteína KIT constantemente ativada, mesmo na ausência do seu ligando, levando a uma sinalização extracelular de fosforilação de quinases (Welle et al., 2008).

Em gatos com MCT não existe evidência de correlação entre mutações em *c-Kit* e o desenvolvimento da neoplasia assim como o seu prognóstico, nem correlação entre o padrão de marcação IHQ com o tipo de classificação de MCT (Sabattini et al., 2013). Em gatos são classificados em 3 categorias: bem diferenciados; atípicos ou fracamente granulados, também chamados de histiocíticos; e pleomórficos ou pouco diferenciados (Jubb & Kennedy, 2015).

2.2.3.1.1 Epidemiologia

Os MCT são comuns em cães, sendo menos comuns em gatos, cavalos e furões e raros em gado e porcos (Valli et al., 2002).

Em cães estes perfazem 15-20% de todos os tumores de pele e são os tumores com mais potencial de malignidade na pele. Em cães existem predisposições raciais e a média de idade ronda os 9 anos e as localizações mais frequentes são o tronco (50-60%) ou membros (25-40%), mas também se observam com menos frequência no escroto, períneo, costas e cauda (Rabanal & Ferrer). Em cães existem vários sistemas de gradação de MCT:

o sistema de Patnaik, sendo o mais utilizado e aceite, o sistema de Bostock e o de Kiupel. (Jubb & Kennedy, 2015).

Em gatos a forma primária cutânea perfaz 20% de todos os tumores de pele e a localização mais frequente é a cabeça. Gatos siameses jovens apresentam uma maior predisposição para a variação histiocítica e apresentam um alto risco de desenvolverem mastocitoma (Zachary & McGavin, 2012; Meuten, D., 2002; Miler & Nelson, 1991). O potencial metastático do MCT felino é muito baixo (~5%) e aqueles com potencial de malignidade são facilmente detetados pelo seu comportamento maligno, anisocitose, hiperchromasia e atividade mitótica. Os gatos com mastocitomas múltiplos são frequentemente positivos ao Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV). A recidiva após a excisão cirúrgica ronda os 25-50% mas estes têm provavelmente origem multicêntrica (Jubb & Kennedy, 2007).

Alguns autores referem uma maior prevalência da variante histiocítica em Siameses (Gross & Irhke, 2005; Hendrik et al, 2009) enquanto outro não referem qualquer tipo de predisposição racial (Lepri et al, 2003).

Em furões perfazem de 16% a 30% de todos os tumores cutâneos, a idade média ronda os 4 anos, não há predisposição de género e apesar de não se notar uma predisposição para o local do aparecimento destes tumores, são mais frequentemente observados na zona cervical, escapular e tronco. Geralmente são benignos e assemelham-se aos mastocitomas cutâneos em gatos (Hillyer & Quesenberry, 1997). A ressecção cirúrgica é geralmente curativa (Parker & Picut, 1993; Rosenthal, 1994). Um autor refere casos de resolução espontânea e casos de recorrência (Besch-Willford, 1987).

2.2.3.1.2 Aspeto Macroscópico

Os mastocitomas são frequentemente apelidados de “o grande enganador” pois o seu aspeto macroscópico varia muito dependendo do seu estadio e grau de diferenciação histológico e por esta razão MCT deve constar sempre de uma lista de diagnósticos diferenciais aquando da observação de um nódulo na pele (Scott & Miller, 2001). Contudo, sendo bem diferenciados e de forma generalizada tem uma aparência e consistência de borracha, nodular, alopecico e não encapsulado com 1-4 cms que se pode assemelhar a um lipoma. Os menos diferenciados podem apresentar lesões eritematosas, alopecicas e normalmente observam-se placas ou massas edematosas, são de coloração branca a amarelo e a sua consistência depende muito do grau de desgranulação e inflamação secundária que ocorre no local, devido a isto é possível que ocorra ulceração e lesões satélite no local. Os de diferenciação intermédia variam entre estes dois descritos anteriormente.

Em gatos a sua apresentação ocorre sobre a forma de nódulos, placas ou pápulas firmes e quando ocorrem de forma múltipla podem estar agrupados ou dispersos pelo corpo (Meuten, D., 2002, Jubb & Kennedy, 2012).

Em furões, macroscopicamente apresentam-se como placas únicas ou múltiplas, sem relevo, alopecicas e hiperqueratóticas que podem ou não ser pruríticas, com 2 mm a 1 cm de diâmetro (Williams, 2010). A maioria dos tumores está intacta, mas podem ulcerar, devido à natureza prurítica que estes tumores podem apresentar, levando ao autotraumatismo, formando crostas e apresentando um exsudado negro, sendo muitas vezes este o principal estímulo iatrogénico (Hillyer & Quesenberry, 1997).

2.2.3.1.3 Aspeto Microscópico

Histologicamente os MCT apresentam um comportamento na sua maioria benigno e os seus mastócitos assemelham-se morfológicamente aos seus equivalentes não neoplásicos, tornando o diagnóstico e a sua identificação relativamente fácil. Raramente invadem a epiderme deixando uma zona delgada de epiderme não afetada denominada de zona de *Grenz* (espaço delimitado pela zona basal da epiderme e uma zona anormal de derme, neste caso mastocitoma, e que se separam entre si por uma banda de colagénio de aspeto normal) (Abbas & Mahalingam, 2013). Não são encapsulados e são muitas vezes bastante infiltrativos o que por vezes torna a sua extirpação cirúrgica adequada bastante difícil, sendo necessário recorrer à sua observação histológica como método de aferição se a sua extirpação foi feita corretamente.

As células são normalmente ovais a poligonais com o núcleo redondo central ou ligeiramente excêntrico e citoplasma levemente eosinófilo contendo grânulos que coram de azul a cinzento claro com H&E ou roxo com colorações metacromáticas como Azul de Toluidina (AT) e Giemsa. Estão dispostas em cordões mais ou menos densos que podem alternar com fibras de colagénio particularmente na zona infiltrativa do tumor. Os mastócitos apresentam pouco ou nenhum pleomorfismo, e não se observam mitoses. Poder-se-á observar edema grave, dando macroscopicamente e microscopicamente uma aparência que se assemelha a inflamação aguda e ulceração em tumores grandes ou traumatizados fazendo com que as células tumorais entrem em contacto com a superfície da pele. Em cães é muito comum encontrarem-se infiltrados de eosinófilos e por vezes são a população mais predominante, já em gatos este infiltrado é raro e podem ser encontradas zonas com agregados linfocitários.

Em MCT pouco diferenciados pode ser difícil observar os grânulos citoplasmáticos que caracterizam os mastócitos sendo que é útil recorrer a colorações especiais e IHQ para

evidenciar as suas características morfológicas (Jubb & Kennedy, 2015; Zachary & McGavin, 2012).

A variante histiocítica em gatos pode ocorrer em gatos siameses jovens a de meia-idade com localização múltipla, simultânea ou sequencial e situam-se normalmente a nível das junções cutâneas de derme e tecido subcutâneo, apresentando células neoplásicas grandes, poligonais e redondas com núcleo redondo e hipocromático, citoplasma abundante, levemente eosinófilo, com mitoses pouco frequentes e apresentando uma quantidade moderada de eosinófilos e agregados linfóides. O aspeto geral é de uma inflamação granulomatosa e são frequentemente diagnosticados erroneamente por quem não está familiarizado com esta variante do mastocitoma pois as células assemelham-se a histiócitos (Zachary & McGavin, 2012; Meuten, D., 2002).

Em furões, ao exame microscópico, os MCT observam-se como neoplasias bem limitadas, não encapsuladas, que geralmente se confinam à derme superficial. Observam-se normalmente mastócitos bem diferenciados em pequeno número, distribuídos pela neoplasia. Vasculite e colagenólise quase nunca são observadas nestas neoplasias em furões. As colorações metacromáticas AT e Giemsa evidenciam poucos grânulos citoplasmáticos, sendo que o diagnóstico é feito sobretudo com a coloração H&E (Williams, 2010). São maioritariamente benignos e assemelham-se a mastocitomas felinos bem diferenciados (Jubb & Kennedy, 2015) apesar de não apresentarem os agregados foliculares linfocíticos que se observam comumente em MCT solitários em gatos. Não apresentam um infiltrado eosinofílico proeminente, edema ou degeneração do colagénio (colagenólise) como se vê comumente em MCT canino. (Meuten D., 2002) Devido às semelhanças entre gatos e furões, estes também apresentam a variante histiocítica à semelhança do que se observa em felinos (Hillyer & Quesenberry, 1997).

2.2.3.2 Neoplasias de glândulas sebáceas

Antigamente classificados de forma geral como tumores de células basais com diferenciação sebácea, hoje em dia são classificados separadamente de acordo com o tipo de célula predominante e incluem tumores das glândulas sebáceas (hiperplasia de glândulas sebáceas, adenomas sebáceos, epiteliomas sebáceos), tumores das glândulas apócrinas e tumores de glândulas écrinas (Jubb & Kennedy, 2015).

Esta classificação limita agora os tumores de células basais a tumores que apresentam apenas proliferações de células basais indiferenciadas. Sendo que neoplasias que apresentem diferenciação de estruturas derivadas das células basais como glândulas sebáceas, folículos pilosos ou epitélios queratinizados são denominados de maneira distinta conforme a predominância da diferenciação (Jubb & Kennedy, 2015)

2.2.3.2.1 Epidemiologia

Os tumores de origem glandular sebácea são mais comuns em cães, pouco comuns em gatos e raros em outras espécies. Tanto em gatos como em cães a média de idades vai dos 7 aos 13 anos (Jubb & Kennedy, 2015) e não se observam predisposições relativamente ao género (Meuten D., 2002). Em cães perfazem cerca de 6% de todos os tumores caninos de pele e de 4% em gatos (Gross & Ihrke, 2006).

Os dados relativos a furões são antigos sendo que um estudo refere que se podem observar tão cedo como os 2 anos e que a média de idades ronda os 5 anos e que se observou ainda que 70% dos animais eram fêmeas (Parker & Picut, 1993). Contudo, o estudo referia-se aos tumores como tumores de células basais com diferentes graus de diferenciação sebácea e epitelial, sendo que não é possível atribuir esta percentagem a um só tipo de tumor segundo a classificação atual.

2.2.3.2.2 Características Macroscópicas

Em cães estes tumores observam-se mais frequentemente na cabeça e em gatos na zona lombar, cauda e cabeça e podem ter uma apresentação multicêntrica (Gross & Ihrke, 2006). Têm um aspeto exofítico, mas também têm um componente invasivo que se pode estender pela derme e tecido subcutâneo. Macroscopicamente pode-se assemelhar a uma hiperplasia nodular sebácea (Jubb & Kennedy, 2015). Estas massas neoplásicas exofíticas podem ser alopecicas e hiperpigmentadas, por vezes confundindo-se com neoplasias melanóticas, com ulceração e infeção secundária. São de coloração amarela a branca ao corte, ou acastanhada a negras devido à presença de melanófagos no estroma adjacente e de células basalóides pigmentadas, especialmente em epiteliomas sebáceos. Podem-se ainda observar alguns ductos dilatados com metaplasia escamosa (Meuten D., 2002; Gross & Ihrke, 2006).

Já os carcinomas sebáceos são primariamente observados na cabeça e pescoço em cães e cabeça, tórax e períneo em gatos e apresentam um aspeto macroscópico semelhante aos epiteliomas e adenomas sebáceos previamente descritos (Meuten D., 2002)

Em furões estas neoplasias são bem demarcadas, pedunculadas ou exofíticas, com invasão mínima que em algumas ocasiões podem ulcerar e que na sua grande maioria são benignas (Parker & Picut, 2003; Hillyer & Quesenberry, 1997). A sua localização pode ser muito variada, mas observa-se uma maior prevalência de observações em locais como a cabeça ou pescoço (Williams, 2010) assim como região escapular, membros e extremidades anteriores (Parker & Picut, 2003).

2.2.3.2.3 Características Microscópicas

Os adenomas sebáceos têm prevalência de sebócitos com menos células basalóides de reserva e ductos, enquanto nos epiteliomas sebáceos há prevalência de células basalóides de reserva e menos sebócitos e ductos, contudo na prática pode ser muito difícil e arbitrário diagnosticar como um ou outro (Meuten D., 2002). Os adenomas sebáceos diferenciam-se de hiperplasias por haver uma maior quantidade de células basalóides de reserva e a proliferação dos lóbulos ser maior e mais assimétrica que na hiperplasia. Os adenomas sebáceos podem-se dividir em simples (sem predominância de ductos glandulares) e composto (com predominância de ductos glandulares), sendo que os mais comuns são os compostos (Jubb & Kennedy, 2015). Já os epiteliomas sebáceos apresentam-se formados por múltiplos nódulos irregulares de células epiteliais de reserva com pequenos focos de diferenciação sebácea com atividade mitótica alta em células basais, mas com sebócitos maduros que não apresentam atividade mitótica; também se observam ductos coberto por epitélio escamoso maduro. Raramente estas neoplasias apresentam invasão linfática e em um caso foram reportadas metástases em pulmão e SNC, sendo considerada uma neoplasia maligna de baixo grau (Jubb & Kennedy, 2015).

Os carcinomas sebáceos apresentam-se subdivididos por trabéculas de tecido conjuntivo fibrovascular em lóbulos de diferentes dimensões. As células tumorais têm vacúolos lipídicos intracitoplasmáticos, os núcleos são grandes e hipercrômicos com nucléolos proeminentes e com moderado pleomorfismo. O índice mitótico é variável, mas mitoses atípicas podem ser observadas. (Meuten D., 2002).

Em furões, estas neoplasias são semelhantes às observadas em cães e gatos e às neoplasias de furões anteriormente designada de “*carcinomas basoescamosebáceos*”, contudo não apresentam características de malignidade e não há evidência de metástases (Williams, 2010). São neoplasias com diferenciação escamosa e de glândulas sebáceas, organizando se em lóbulos, ninhos de células basalóides epiteliais, e apresentam um espectro de diferenciação sebácea e escamosa multifocalmente, contudo não se observam pigmentos ou centros quísticos como descrito em gatos e cães (Parker & Picut, 2003)

2.2.3.3 Neoplasias de glândulas apócrinas

Estas lesões neoplásicas sendo incluídas no grupo de neoplasias com origem em glândulas sebáceas incluem tumores de comportamento benigno como adenomas incluindo cistadenomas apócrinos, adenomas apócrinos ductais e adenomas apócrinos secretores; ainda incluem neoplasias malignas como adenocarcinomas ductais e secretores (Jubb & Kennedy, 2015). Neste tipo de neoplasias o prognóstico varia muito consoante a espécie de ocorrência (Meuten D., 2002). Em cães, a neoplasia de glândulas apócrinas mais observada

são os carcinomas das glândulas dos sacos anais (Pinches et al, 2008; Meuten D., 2002). Estes têm um comportamento maligno apesar do seu aspeto bem diferenciado e em cães podem dar origem a uma síndrome paraneoplásica de hipercalcémia maligna, tal como em linfomas, através da secreção de proteínas relacionadas com hormonas paratiroideias (PTHrp) que se assemelham à hormona paratiroide (PTH) causando um hiperparatiroidismo ou pseudo-hiperparatiroidismo estimulando a reabsorção óssea e consequente hipercalcémia (Jubb & Kennedy, 2015), provocando sinais clínicos que incluem fraqueza muscular generalizada, anorexia, vômito, bradicardia, depressão, poliúria e polidipsia (Zachary & McGavin, 2012). Também foram identificados nestes tumores fatores de crescimento alfa e beta que também estimulam a reabsorção óssea (Meuten, 2003).

Apesar do comportamento maligno que ambas as neoplasias apócrinas apresentam, existem diferenças consideráveis entre adenocarcinomas apócrinos em furões e carcinomas das glândulas dos sacos anais em cães. Por exemplo, os tumores dos furões produzem grandes quantidades de secreção mucinosa e ao contrário do que acontece em cães, o adenocarcinoma de glândulas apócrinas em furões não está descrito induzir a síndrome paraneoplásica de hipercalcémia maligna. Contudo ambos as neoplasias apresentam comportamento maligno, agressivo, com infiltração local e metastização sendo frequentemente observadas (Pinches et al., 2008).

Em furões estas neoplasias de glândulas apócrinas estão em grande parte restritamente a nível das camadas mais profundas da pele e são frequentemente de natureza maligna. As neoplasias de glândulas apócrinas nos machos, a nível do prepúcio têm uma origem exclusivamente glandular apócrina e não em glândulas prepúciais apócrinas modificadas, como antigamente referido, já que estas não são glândulas modificadas em relação às restantes glândulas apócrinas de outras áreas (Fox & Marini, 2014). Estes apresentam comportamentos malignos agressivos e infiltrativos em tecidos locais, assim como metastização em linfonodos e até metastização a nível visceral (Williams & Weiss, 2003). A sua excisão completa é difícil devido ao seu crescimento rápido e agressivo o que pode levar a uma metastização precoce mesmo pré-cirurgicamente. Ainda assim, a sua excisão deve ser feita o mais prontamente possível e com margens cirúrgicas amplas e profundas, sendo que em casos de carcinomas apócrinos a nível do prepúcio deve-se proceder a sua amputação e uretostomia perineal. Após a excisão, quimioterapia pode ser usada para reduzir a possibilidade de metástases linfáticas e viscerais (Antinoff & Hahn, 2004). A nível dos sacos anais, onde os furões possuem glândulas apócrinas modificadas, que dão origem a neoplasias em cães e visons (Hadlow, 1985), não estão descritas no furão, sendo que surgem na região perineal, perivulvar e prepúcial com maior

incidência sendo reflexo de uma maior concentração destas glândulas nestas áreas anatómicas (Fox & Marini, 2014).

Também os quistos apócrinos se observam de forma comum em furões e encontram-se sobretudo a nível da cabeça, pescoço, prepúcio e vulva, devido à grande concentração destas glândulas odoríferas nestas zonas, como anteriormente referido. Os cistadenomas e carcinomas de glândulas apócrinas não são comuns, mas apresentam uma distribuição semelhante. Os carcinomas de glândulas apócrinas são localmente agressivos e apresentam um potencial de metastização moderado (Williams, 2010).

2.2.3.3.1 Epidemiologia

Os carcinomas das glândulas anais são comuns em cães e raros em gatos. A média de idade de ocorrência tem um pico aos 7-12 anos. Está descrito que há predileção no género feminino (Jubb & Kennedy, 2015) e em machos castrados o risco também é aumentado (Ross & Scavelli, 1991; Meuten D., 2002).

Já as neoplasias de glândulas apócrinas são o tumor de anexos cutâneos menos comum em cães e são relativamente mais comuns em gatos (Jubb & Kennedy, 2015) e ocorrem por volta dos 9 anos em cães e em gatos aos 1-12 anos (Goldschmidt & Schoffer, 1992; Miller et al., 1991).

Em furões, descritos dos 1 aos 10 anos de idade, as neoplasias das glândulas apócrinas são a terceira neoplasia mais observada a nível cutâneo e subcutâneo, segundo um estudo (Williams & Weiss, 2003) e uns dos que mais frequentemente apresentam comportamento maligno (Fox & Marini, 2014). Um artigo refere que estes apresentam um comportamento maligno e agressivo em 79% dos casos e que as neoplasias, menos comuns, a nível perivulvar e perianal apresentam um comportamento maligno na totalidade dos casos observados (Williams & Weiss, 2003).

2.2.3.3.2 Aspeto Macroscópico

Macroscopicamente os carcinomas das glândulas apócrinas dos sacos anais em cães apresentam-se ventrolateralmente ao ânus ao nível dos sacos anais, apresentando-se como uma massa intradérmica ou subcutânea esbranquiçada, firme e unilateral em redor de um epitélio altamente melanótico e escuro que pertence ao saco anal (Zachary & McGavin, 2012). A massa invade em profundidade o tecido peri-rectal e por vezes é difícil diferenciá-lo de um tumor hepatóide quando surge a nível perianal; poderá aparentar ser multilobulado e ocasionalmente observam-se pequenos quistos; a sua ulceração é pouco comum (Meuten D., 2002). Quando estes tumores atingem uma maior dimensão podem ainda comprimir o reto e dificultar defecação; a digitação retal ajuda na localização do tumor a nível do saco anal. (Meuten D., 2002). Os carcinomas apócrinos são massas de consistência flutuante

variável e geralmente solitária, ocorrendo em cães a nível dos membros e em gatos a nível da cabeça, abdómen e membros; já os adenomas apresentam-se como massas geralmente solitárias, alopecicas, com ulceração ocasional e contendo no seu interior líquido de consistência gelatinosa de transparente a acastanhada e são mais frequentemente vistos a nível da cabeça, pescoço, e tronco em cães e cabeça em felinos (Scott & Miller, 2001).

Em furões estas neoplasias localizam-se normalmente onde as glândulas apócrinas estão presentes em maior número: a nível cervical, cabeça, vulva e prepúcio (Williams & Weiss, 2003). Sendo que em furões estas glândulas estão em grandes quantidades presentes a nível prepucial e adenocarcinomas apócrinos são descritos frequentemente nesta região, sendo que num estudo perfaziam 7% de todas as neoplasias cutâneas em furões (Brown, 1997). Os tumores prepuciais das glândulas apócrinas em furões aparecem adjacentes ao orifício prepucial, mas estas neoplasias glandulares apócrinas também estão descritas em localizações como a cauda e zona perianal (Parker & Picut, 1993; Orcutt, 1997). Apresentam-se sob a forma de massas de grandes dimensões, firmes e a maioria apresenta uma coloração azulada podendo ter um crescimento bastante rápido num curto espaço de tempo (Pinches et al, 2008).

2.2.3.3.3 Aspeto Microscópico

Microscopicamente os adenomas e adenocarcinomas apócrinos apresentam-se como massas tubulares, quísticas (podendo-se observar invaginação do epitélio formando papilas), podendo apresentar partes glandulares e sólidas na variante maligna. Estas neoplasias podem-se dividir em lóbulos por trabéculas fibrosas e as células neoplásicas nas áreas glandulares formam ácinos ou papilas que se projetam para a lumén dos ácinos glandulares, enquanto que nas áreas de crescimento sólido dos carcinomas se organizam em toalha, lóbulos ou grupos separados entre si por um fino estroma fibrovascular (Zachary & McGavin, 2012). Em carcinomas as células neoplásicas apresentam abundante citoplasma eosinofílico, com bordos distintos e que raramente apresenta a característica secreção apócrina apical observada em células epiteliais apócrinas normais; os núcleos são de ovóides a redondos, de normocromáticos a hipercromáticos e apresentam nucléolos proeminentes; enquanto que os adenomas apresentam células epiteliais formando um epitélio cuboide simples, secretando substância para a lumén glandular. O índice mitótico varia de 1 a 4 mitoses por 40 *High Power Fields* (HPF). Os adenomas e adenocarcinomas podem ainda classificar-se como complexos, quando se observa proliferação glandular e de células mioepiteliais em simultâneo; e como mistos, quando para além do anteriormente referido também se observam focos de metaplasia óssea ou condróide (Meuten D., 2002).

As neoplasias apócrinas dos sacos anais também apresentam algumas variantes quanto à sua apresentação. Apresentam 3 padrões distintos de crescimento e no mesmo tumor podem estar presentes uma ou várias apresentações. Podem apresentar um padrão sólido, formado por células poligonais monomórficas que se dispõem em toalha com um escasso citoplasma eosinofílico e um núcleo de oval a redondo; em “rosetas”, onde células neoplásicas se dispõem em padrão radial, rodeando pequenas quantidades de substância eosinófila a nível intraluminal; ou em túbulos derivados da expansão das “rosetas” e podem conter a nível intraluminal uma variada quantidade de substância eosinofílica rodeada por células maiores, com abundante citoplasma eosinofílico (Jubb & Kennedy, 2015). O índice mitótico é variável e a sua invasão dos tecidos adjacentes provoca uma reação desmoplásica. Podem-se ainda encontrar a nível de vasos linfáticos êmbolos metastáticos e a invasão de músculos peri-rectais é comumente observada (Meuten D., 2002).

Em furões são semelhantes aos descritos anteriormente formados por células pleomórficas que se organizam em túbulos, ácinos, ninhos e lóbulos, e a nível intraluminal observa-se presença variável de secreção eosinófila. As células são de cubóides a colunares com núcleo vesiculados e nucléolos prominentes. O índice mitótico é elevado (Fox & Marini, 2014; Parker & Picut, 1993).

2.2.3.4 Neoplasias de músculo liso

Os tumores cutâneos e subcutâneos de músculo liso podem ter origem em estruturas dérmicas vasculares (angioleiomiomas ou angioleiomiossarcomas); no aparelho erector do pelo (piloleiomiomas ou piloleiomiossarcomas), sendo esta a forma mais comum; ou áreas profundas da derme de zonas genitais (leiomiomas genitais ou leiomiossarcomas) (Liu & Mikaelian, 2003; Jubb & Kennedy, 2015). A diferenciação entre leiomioma e leiomiossarcoma é feita facilmente com microscopia de luz, baseando-se em características de malignidade como índice mitótico, comportamento infiltrativo e áreas de necrose tumoral; contudo a diferenciação entre leiomiomas e leiomiossarcomas de outros tumores de tecido conjuntivo pode ser difícil através de microscopia ótica quando estes não se apresentam em localizações anatómicas claras de músculo liso. Para se obter confirmação do diagnóstico é muitas vezes necessário recorrer a microscopia eletrónica ou IHQ ou a tricrómio de Masson, ajudando na diferenciação de neoplasias de músculo liso de neoplasias mesenquimatosas. Estes tumores são frequentemente confundidos com hemangiopericitomas, fibromas ou fibrossarcomas, Schwannomas, Histiocitoma fibroso maligno, sarcomas indiferenciados, entre outros, pois podem apresentar reminiscentes de diferenciação de músculo liso (Meuten D., 2002). Nestes casos IHQ para actina e desmina confirmam a origem muscular (Jubb & Kennedy, 2015).

2.2.3.4.1 Epidemiologia

Em animais domésticos os leiomiomas cutâneos são mais frequentemente descritos em cães e furões, embora estejam descritos como raros na generalidade. Os leiomiossarcomas cutâneos são raros e não existe informação suficiente para determinar se existem predisposições raciais, de género ou idade. O comportamento infiltrativo e metastização de leiomiomas e leiomiossarcomas cutâneos é pouco comum e normalmente a excisão é curativa (Meuten D., 2002).

Em furões os leiomiomas e leiomiossarcomas cutâneos estão comumente associados a músculo liso associado a folículos pilosos (piloleiomiomas) (Williams, 2010). Um estudo refere maior incidência de leiomiossarcomas em machos que em fêmeas e a observação de uma média de 4 anos aquando do aparecimento do tumor. Estes não apresentam potencial metastático e a excisão cirúrgica é, à semelhança das outras espécies, normalmente curativa (Mikaelian & Garner, 2002).

2.2.3.4.2 Aspeto Macroscópico

Os leiomiomas cutâneos têm normalmente uma apresentação solitária e geralmente são menores a 1 cm de diâmetro podendo ser massas discretas expansivas, ou localmente invasivas. São nodulares ou multinodulares, firmes, de crescimento sólido, com relevo, apresentando pouca ou nenhuma ulceração superficial a nível da derme. Os piloleiomiomas situam-se sobretudo a nível do pescoço e cabeça (Liu & Mikaelian, 2003). Os leiomiomas e leiomiossarcomas também ocorrem na região perineal de cães e gatos, sendo que a sua origem muitas vezes não é clara, podendo ser vaginal, rectal ou com origem nos sacos anais. Estas massas de grande dimensão nesta área perineal podem ulcerar ou causar obstrução fecal ou urinária (Meuten D., 2002).

Em furões os leiomiossarcomas observam-se como lesões a nível da derme, solitárias, nodulares discretas e expansivas e não se observa uma localização preferencial para o seu aparecimento (Mikaelian & Garner, 2002; Meuten D., 2002). Contudo alguns autores referem que o sitio mais frequente de observação é o dorso e pescoço, podendo afetar igualmente outras partes do corpo (Williams, 2010).

2.2.3.4.3 Aspeto Microscópico

Os leiomiomas cutâneos apresentam-se como nódulos expansivos, não encapsulados, de crescimento lento com 3 padrões de crescimento distintos a nível da derme. O primeiro consiste em células fusiformes homogéneas, sendo que este é o tipo de crescimento mais comum na região perineal; o segundo padrão que se reconhece é o de células moderadamente pleomórficas com citoplasma eosinófilo com vacuolização, de ovóides a alongadas e dispõem-se de forma moderada a muito densa em feixes com

diversas direções ou “em espinha de peixe”. Os núcleos são centrais a excêntricos, grandes, de ovais a alongados com cromatina de granular a pontado fino. Ocasionalmente observam-se células binucleadas ou multinucleadas. Apresentam anisocariose e, para além disso, podem se observar focalmente infiltrados linfocíticos perivasculares. Este tipo de crescimento assemelha-se muito a uma hipertrofia dos músculos eretores do pelo e é visto em leiomiomas cutâneos dispersos. O terceiro tipo de crescimento é formado por células fusiformes que se dispõem em feixes menos organizados e menos compactados. O índice mitótico é baixo. (Liu & Mikaelian, 2003; Meuten D., 2002).

Os leiomiossarcomas cutâneos são semelhantes aos leiomiossarcomas em outros locais, sendo o seu crescimento não encapsulado e invasivo ainda que as suas características histológicas variem bastante. São tumores formados por feixes densamente celulares compostos células fusiformes relativamente homogêneas que podem manter a morfologia normal de tecido de músculo liso ou ser mais pleomórficas, de fusiformes a ovóides ou redondas. As mitoses estão presentes e podem ser numerosas, de 1-2 mitoses/40x. A distinção de um leiomioma muitas vezes faz-se através de observação de características infiltrativas, índice mitótico elevado ou presença de necrose. Em leiomiossarcomas menos diferenciados a massa tumoral aparenta ser mais celular devido a diminuição do citoplasma celular e observam-se os núcleos compactados de forma redonda a alongada com cromatina granular ou descompactada. Observam-se células binucleadas, multinucleadas e células com uma morfologia anormal. Podem-se observar ainda áreas de necrose com inflamação e edema (Liu & Mikaelian, 2003; Meuten D., 2002).

Em furões descrevem-se piloleiomiossarcomas que se observam a nível da derme como proliferações nodulares, não encapsuladas, adjacentes a folículos pilosos e que se observam frequentemente na continuação com a musculatura lisa eretora do pelo. São formados por células grandes e fusiformes com citoplasma eosinofílico, abundante, vacuolizado e com bordos mal definidos, que se dispõem em feixes com várias direções. Os núcleos apresentam cromatina em pontado grosso e nucléolos visíveis e de grandes dimensões. Apresentam marcada anisocariose e índice mitótico baixo (1-2 mitoses/40x). Coram positivo para vimentina, actina e desmina e negativo para mioglobina e citoqueratina. (Rickman & Goldschmidt, 2001). Os leiomiossarcomas cutâneos têm uma aparência consistente com piloleiomiossarcomas. (Mikaelian & Garner, 2002).

2.2.3.5 Fibrossarcoma

Os fibrossarcomas são crescimentos tumorais malignos de fibroblastos que não demonstram outras diferenciações celulares aparentes. Estas neoplasias têm sido bastante sobre diagnosticadas, pois qualquer neoplasia anaplásica sarcomatosa com alta densidade

celular e com uma matriz de colagénio é normalmente diagnosticada como fibrossarcoma; contudo com o uso cada vez mais rotineiro de IHQ nos laboratórios os fibrossarcomas podem ser diferenciados de outros tumores “*spindle cell*” como tumores de bainha nervosa, leiomiossarcoma, melanoma amelanótico maligno, entre outros. Os fibrossarcomas têm tendência para recorrer e metastizar e em gatos reconhecem-se 3 formas: induzida por vírus, solitário (em gatos mais velhos) e pós-vacinal.

Os gatos, cães e furões são rotineiramente recetores de vacinas antirrábicas; os furões têm uma recomendação de serem vacinados contra a raiva, uma vacina na sua forma inativa, aos 3 meses de idade e posteriormente de forma anual, assim como se procede à vacinação contra o vírus da esgana, vacina esta com origem em culturas celulares não provenientes de furões, com vírus modificado vivo; esta dá-se entre as 9 e 11 semanas e repete-se cada 2 a 3 anos; estas vacinas são frequentemente aplicadas na zona interescapular. Em furões um estudo descreve que 7 em 10 fibrossarcomas são Fibrossarcomas em Sítio Vacinal (FSV), sugerindo que a vacinação pode contribuir para a formação destes tumores, já que as ocorrências de fibrossarcomas subcutâneos em locais de vacinação apresentam características Imunohistoquímicas (moderadamente positivos a IHQ de actina e menos a desmina), histológicas e ultra-estruturais, semelhantes às observadas em gatos. Observam-se nestes furões características histológicas de FSV's como um maior pleomorfismo celular, células multinucleadas e células histiocíticas contendo material basófilo granular intracitoplasmático, assim como agregados linfoplasmocitários na periferia destes FSV. (Munday & Stedman, 2003).

2.2.3.5.1 Epidemiologia

Os fibrossarcomas são comuns em cães e gatos e pouco comuns em outras espécies domésticas (Jubb & Kennedy, 2015). São mais comumente observados em cães e gatos adultos, por volta dos 9 anos de idade. São o tumor mesenquimatoso maligno mais comum em gatos e apresentam uma incidência maior devida a associação feita entre gatos e vacinação em FSV. A idade média em FSV é de 8 anos, sendo mais baixa que em fibrossarcomas não vacinais que ronda os 10,5 anos nesta espécie. Em gatos os fibrossarcomas associados a vírus podem ocorrer em gatinhos jovens de alguns meses com uma média de idade de 3 anos (Meuten D., 2002). Em cães ocorrem em animais mais velhos (Jubb & Kennedy, 2015).

2.2.3.5.2 Aspeto Macroscópico

Em cães observam-se normalmente no tronco ou membros, a nível do tecido subcutâneo e apresentam-se como massas pouco circunscritas de dimensões variáveis que podem ser de consistência firme ou branda. Os tumores de maiores dimensões

normalmente ulceram e são alopecicos. Em gatos os fibrossarcomas solitários surgem a nível da derme ou tecido subcutâneo; os subcutâneos normalmente observam-se no tronco e membros e os da derme envolvem normalmente a nível dos dígitos e *pinna*, apresentando uma aparência semelhante aos fibrossarcomas caninos. Os FSV's desenvolvem-se a nível do tecido subcutâneo da zona dorsal cervical e área interescapular, tórax dorsal e lateral, flanco e musculatura da coxa, ou seja, locais comuns de aplicação de injeções. São de maior dimensão que fibrossarcomas não vacinais e têm uma apresentação bem circunscrita, firme e de coloração branca a nível do tecido subcutâneo ou músculo esquelético (Meuten D., 2002). Estes tumores podem ter centros quísticos e estar aderentes firmemente a processos espinhosos ou outras estruturas profundas e ter margens mal definidas (Jubb & Kennedy, 2015).

2.2.3.5.3 Aspeto Microscópico

Os fibrossarcomas são geralmente tumores de células fusiformes bem diferenciadas que se organizam em ninhos ou em “espinha de peixe”, com citoplasma escasso e núcleos ovalados e alongados com nucléolos não discerníveis. Tumores mais anaplásicos apresentam marcado pleomorfismo celular com células gigantes multinucleadas de ovóides a poligonais com núcleos grandes de redondos a ovais e nucléolos proeminentes. O índice mitótico varia e ocasionalmente podem-se observar agregados linfocitários na periferia destes tumores.

Os FSV observam-se a nível do tecido subcutâneo e normalmente podem-se ver estendendo profundamente ao panículo muscular. Pode-se observar ainda uma cápsula fibrosa, que poderá ser parcial, e apesar da sua aparência macroscópica bem delimitada podem-se observar microscopicamente extensões de tecido neoplásico avançando a partir do tumor nas camadas de fáscia. São semelhantes microscopicamente aos outros fibrossarcomas, mas tendem a ser mais anaplásicos e com células de dimensões mais variáveis, com núcleos pleomórficos e um número aumentado de células multinucleadas. Também se pode igualmente observar um infiltrado de linfócitos e macrófagos (Meuten D., 2002).

2.2.3.6 Cordoma

Os cordomas são neoplasias que derivam dos remanescentes intraósseos da notocorda e do núcleo polposo do disco intervertebral (Dunn & Harris, 1991) e são as neoplasias musculoesqueléticas mais comum em furões. Esta neoplasia apresenta um baixo grau de malignidade, contudo é localmente agressiva, destruindo as vértebras em qualquer que seja a sua localização em termos da coluna vertebral, identificando-se ao RX lesões tanto líticas como proliferativas; contudo apresentam um baixo potencial metastático. Os

cordomas que se localizam na extremidade da cauda são facilmente removidos com recurso a amputação da cauda, os restantes com localizações em outras partes da coluna vertebral apresentam pior prognóstico, já que a sua extirpação individual das vértebras afetadas não é possível devido à sua natureza agressiva, tendo como possíveis consequências perda de função ou fratura vertebral (Williams & Weiss, 2003) e até 30% dos tumores recorrem após a sua excisão cirúrgica. Em furões com cordomas cervicais observou-se paresia dos membros posteriores e ataxia. (Dunn & Harris, 1991).

2.2.3.6.1 Epidemiologia

Os cordomas foram descritos em cães, gatos, ratos, visons e predominantemente em furões (Yui & Ohmachi, 2014), contudo são tumores de ocorrência rara nas restantes espécies domésticas (Meuten D., 2002). Em furões são as neoplasias músculosqueléticas mais comuns, compreendendo 79% de todos os neoplasmas músculosqueléticos observados (Williams & Weiss, 2003). Alguns autores referem predisposição no género feminino, ocorrendo 2 vezes mais que em machos (Dunn & Harris, 1991), enquanto outros referem não existir predisposição (Yui & Ohmachi, 2015).

2.2.3.6.2 Aspeto Macroscópico

Macroscopicamente em humanos, cães e gatos são tumores de crescimento lento, mas persistente, maioritariamente na região sacrococcígea, e ocasionalmente com ocorrência para-espinal e mais cranial. Apresentam uma consistência gelatinosa, coloração cinzenta, consistência friável e são lobulados (Jubb & Kennedy, 2015). São localmente destrutivos e tem um elevado grau de recorrência quando cirurgicamente excisados individualmente (Meuten D., 2002).

2.2.3.6.3 Aspeto Microscópico

Histopatologicamente esta neoplasia tem origem nos remanescentes da notocorda. Possui lóbulos não encapsulados, mas bem delimitados por bandas de estroma mixóide. O principal tipo de células, células fisalíferas, são células grandes, com citoplasma vacuolizado e claro e núcleo escuro em posição excêntrica que, por vezes, se assemelham a cartilagem. O citoplasma destas células apresenta vacúolos grandes e claros com limites distintos. Estes vacúolos contêm uma substância mucosa no seu interior; a composição deste muco esta descrita como sendo resultado de estas células terem ao mesmo tempo um componente epitelial e um mesenquimatoso e que, posteriormente, adquiriam propriedades de células glandulares epiteliais produzindo muco epitelial, como já anteriormente se havia descrito em estudos de medicina humana (Yui & Ohmachi, 2015). Na periferia dos lóbulos observam-se células menores e estreladas com citoplasma eosinófilo contendo no seu interior grânulos positivos a Periodic Acid-Schiff (PAS). O índice mitótico é baixo nestas células. Podem-se ainda observar ilhas de tecido ósseo ou cartilagíneo na neoplasia. Por

vezes, a sua diferenciação de um condrosarcoma mucinoso poderá ser difícil sem recorrer a IHQ. Os cordomas coram positivo a vimentina e S100 e a IHQ de citoqueratina (CK) ajuda na diferenciação de um condrosarcoma: os cordomas são positivos a CK enquanto que condrosarcomas não (Jubb & Kennedy, 2015).

2.2.3.7 Carcinoma de células escamosas

Estas neoplasias são tumores malignos de células epiteliais que apresentam diferenciação em queratinócitos. Estas neoplasias estão diretamente relacionadas com fatores relacionados com falta de pigmentação de pele e exposição a raios ultravioletas, assim como a zonas glabras (Meuten D.,2002). Mais de 80% destes tumores estão relacionados ou são uma progressão direta de, ou na proximidade de uma queratose actínica. O prognóstico destes tumores em humanos tem base em vários fatores histológicos como a sua profundidade e que camadas de tecido alcançam, assim como grau histológico, variante, invasão perineural, contudo em veterinária estes fatores prognósticos ainda não foram avaliados (Gross & Ihrke, 2006). A subdivisão destas neoplasias varia conforme os autores sendo que Gross e Ihrke referem uma diferenciação entre tumores bem diferenciados, moderadamente diferenciados e mal diferenciados e variantes menos comuns como acantolíticas, *spindle cell* e uma variante verrucosa em cães.

2.2.3.7.1 Epidemiologia

São as neoplasias malignas mais comuns de pele em gatos e a segunda mais comum em cães, depois de mastocitomas, com uma incidência de 15% a 49% em gatos (Goldschmidt & Schoffer, 1992). Esta grande margem de incidência deve-se em grande parte a variação de localização geográfica já que este carcinoma ocorre com mais frequência em pele danificada pelo sol e que tem mais tendência a desenvolver dermatite actínica (Gross & Ihrke, 2006). Estas neoplasias são comuns em cavalos, vaca, gato e cão, menos comuns em ovelhas e raras em caprinos e suínos. Estas neoplasias podem -se dar em todas as espécies em faixas etárias baixas, mas a sua incidência aumenta com a idade, sendo o pico de prevalência em gatos entre 9 e 14 anos e em cão de 6 a 10 anos. Animais brancos que passam muito tempo no exterior também apresentam uma maior prevalência de carcinomas de células escamosas. Não se observa predileção de género (Meuten, 2002).

2.2.3.7.2 Características Macroscópicas

Este tipo de neoplasias apresenta localizações variadas consoante as espécies, sendo mais frequente na cabeça, abdómen, membros, períneo e dígitos em cães, *pinna*, pálpebras e plano nasal em gatos e junções mucocutâneas em cavalos e gado especialmente pálpebras e orelhas em ovelhas são especialmente afetadas, mas este tipo de tumores na realidade pode ser observado em qualquer região não relacionadas com lesões solares (Meuten, 2002; Gross & Ihrke, 2006)

A aparência microscópica destas neoplasias varia de acordo com o grau de alterações presentes sendo que a primeira apresentação de alterações dermatológicas, a dermatite actínica, que se apresenta como eritema, edema e escamação ou lesões crostosas com espessamento da pele e consequente ulceração. Conforme se dá a progressiva invasão da derme a lesão aparece mais consistente e aumenta a sua dimensão e profundidade podendo dar aso a infeções secundárias. Em neoplasias palpebrais também está associada a conjuntivite purulenta; epistaxe e espirros quando se apresentam no plano nasal. Estes tumores podem ser localmente destrutivos com uma perda gradual de tecido da *pinna* e plano nasal (Gross & Ihrke, 2006; Meuten D., 2002).

Em furões foram reportados diversas vezes como tendo predileção para a zona da cabeça onde é localmente destrutivo e com um potencial metastático baixo (Williams, 2010).

2.2.3.7.3 Características Microscópicas

Na fase mais inicial desta lesão neoplásica, designada de dermatite actínica, observa-se hiperplasia da epiderme com hiperqueratose paraqueratótica com acantose, com falta de marcação da rede epidérmica e displasia de queratócitos. Os queratócitos apresentam perda da polaridade, cariomegália, hipercromatismo nuclear com nucléolos proeminentes e aumento do número de mitoses. Também se observam lesões relacionadas com a exposição solar de raios UV como elastose solar (degenerescência e fragmentação de lâminas de colagénio), nesta fase não há invasão da membrana basal por queratócitos displásicos. Em carcinomas de células escamosas já se observam invadindo a derme, ilhas ou cordões e trabéculas de células neoplásicas epiteliais com diferenciação escamosa, que em algumas áreas formam pérolas de queratina em tumores bem diferenciados. Com esta invasão da derme e epiderme também se pode observar uma resposta desmoplásica em neoplasias que ulceram, observando-se um infiltrado neutrofílico superficial e com plasmócitos e linfócitos em camadas mais profundas do tumor. As células tumorais em si apresentam núcleos grandes e centrais com nucléolos únicos e proeminentes centrais e citoplasma abundante eosinofílico e de limites bem definidos. O índice mitótico é variável, mas é maior em neoplasias mal diferenciadas. Estes carcinomas mal diferenciados podem ser difíceis de distinguir de tumores sebáceos de origem perianal ou glandular que podem mostrar extensa metaplasia escamosa, contudo, a contiguidade multifocal de tecido neoplásico com epiderme displásica é compatível com carcinoma de células escamosas. Para além disto, uma coloração de lípidos como *Oil Red O* não marcará um carcinoma de células escamosas; IHQ também poderá ser útil (Gross & Ihrke, 2006).

Estes tumores podem ser subdivididos em várias variantes: variante de células escamosas “*spindle cell*”, que dificilmente se conseguem diferenciar das de estroma que as

rodeiam, sendo diferenciadas por coloração positiva a anticorpos de anti-citoqueratina com IHQ. A variante acantolítica caracterizada por separação de células neoplásicas que resulta em uma aparência pseudoglandular, contudo com individualização de queratócitos neoplásicos com formação de pérolas de queratina (Meuten, 2002). A variante verrucosa é uma variante de baixo grau de malignidade, observada apenas em cães com um crescimento exofítico e endofítico que se apresenta em papilas e se infiltra em ramificações, sem formação de pérolas de queratina e é formada por queratócitos poliédricos, semelhantes aos que se observam no estrato espinhoso da epiderme, e uma camada de células basais (Gross & Ihrke, 2006).

2.2.3.8 Linfoma cutâneo

Em animais domésticos os linfomas cutâneos dividem-se normalmente em duas categorias: linfomas cutâneos epiteliotrópicos, onde se observa invasão da epiderme e epitélies por linfócitos neoplásicos do tipo T (vulgarmente conhecido como *micose fungóide* devido à sua aparência macroscópica); e linfomas não-epiteliotrópicos, menos comuns, que envolvem a derme e tecido subcutâneo e podem ser constituídos por Linfócitos T ou B em simultâneo.

Os linfomas cutâneos podem ter uma origem cutânea primária ou podem ter origem em uma neoplasia linfocitária disseminada. Estes tendem a ter uma evolução progressiva com desenvolvimento de neoplasias múltiplas e que em último caso podem envolver linfonodos regionais e órgãos internos (Jubb & Kennedy, 2015).

A forma epiteliotrópica, com origem em linfócitos T, também é chamada de *micose fungóide*, ou síndrome de Sezary ou linfoma cutâneo de células T. Existem diversas designações para esta neoplasia, contudo hoje em dia pensa-se que são antes apresentações diferentes de um espectro da mesma condição neoplásica, sendo que a característica mais importante é a proliferação de linfócitos T monoclonais a nível cutâneo. A sua progressão pode envolver crescimento local, de uma área de placa a uma massa, com ou sem disseminação sistémica. A fase de placa destas neoplasias, ou *micose fungóide* é caracterizada por placas discóides bem demarcadas; na variante clínica da síndrome de Sezary, observa-se geralmente eritroderma descamativa, prurido intenso, linfadenopatia generalizada e células mononucleares hipercromáticas anormal a nível cutâneo ou sangue periférico (Foster & Evans, 1997). Esta síndrome está descrita em cães, gatos, cavalos e vacas (Jubb & Kennedy, 2015)

A forma não-epiteliotrópica tem na maioria origem em linfócitos B, contudo existe uma variação de linfoma não-epiteliotrópicos constituído por linfócitos B e rico em linfócitos T descrito em gatos, cães, suínos e cavalos: espécie onde esta é a apresentação mais

frequente. A natureza mista desta neoplasia pode levar a que seja confundida com inflamação (Meuten D., 2002; Jubb & Kennedy, 2015).

Em furões a forma epiteliotrópica tem igualmente origem em linfócitos T neoplásicos e apresenta um fenótipo de linfócitos maduros e uma grande afinidade para infiltrar estruturas epiteliais como a epiderme e folículos pilosos. A sua observação não é sinónima de um mau prognóstico já que se observam tempos de sobrevivência extensos, de até 3-4 anos, especialmente quando a excisão destes tumores é feita de forma rápida (Williams & Weiss, 2003). Em algumas circunstâncias é possível, contudo que o diagnóstico de linfoma cutâneo possa ser retardado pois a alopecia que se pode observar pode muitas vezes ser atribuída a uma disfunção endócrina (Amersbach et al, 2008). A forma cutânea não está necessariamente associada a uma progressão sistémica. Estão também descritos casos de linfomas associados a tecido linfóide oral em furões e são considerados semelhantes aos linfomas observados em humanos com infeções de *H. pylori* a nível gástrico, sendo que em furões se relaciona com *H. mustelae* (Williams & Weiss, 2003). Em furões também existe evidência substancial de que os linfomas em furões adultos pode estar associado a um retrovírus; na forma juvenil do linfoma em furões jovens a causa continua desconhecida (Li & Fox, 1995; Erdamn et al., 1996)

2.2.3.8.1 Epidemiologia

Os linfomas cutâneos raramente são observados nas espécies domésticas, sendo mais comumente observados em gatos e cães (Meuten D., 2002). A média de idade nestas espécies ronda os 10 anos e não se observa predisposição racial em gatos; em cães, Golden Retrievers, Cocker Spaniels, Bulldogs Ingleses e Scottish Terriers apresentam aparentemente uma maior predisposição (Goldsmidt & Schoffer, 1998).

Os linfomas cutâneos epiteliotrópicos ou *micose fungóide* observam-se em animais mais velhos e já foram descrito em cães, gatos, cavalos, coelhos e ruminantes.

A forma não-epiteliotrópica é menos comum que a epiteliotrópica na maioria das espécies domésticas, contudo em cavalos esta apresentação é a mais frequente.

2.2.3.8.2 Aspecto macroscópico

Há uma grande variedade de aspectos macroscópicos que esta neoplasia pode apresentar e que se parece relacionar com o tipo celular envolvido (B ou T). Contudo apresentam-se como manchas, placas ou nódulos que podem ser pruriginosos e ulcerar. Apresentam uma coloração que vai do castanho ao rosa e podem ser massas de dimensões variáveis, intradérmicas, crostosas e alopécicas, podendo ser massas únicas ou múltiplas (Meuten D., 2002). A maioria dos tumores observa-se a nível do tronco, mas podem se observar em qualquer parte do corpo.

Os linfomas cutâneos epiteliotrópicos apresentam-se normalmente como placas múltiplas e nódulos eritematosos e com dermatite exfoliativa, dando origem à sua designação de *micose fungóide* pelo dermatologista francês, Jean-Louis-Marc Alibert, em 1806, pois em casos de medicina humana mais severos as lesões assemelhavam-se a cogumelos ou fungos (Karamanou & Psaltopoulou, 2014). Estas lesões podem aparecer em qualquer parte do corpo, contudo as junções mucocutâneas apresentam maior incidência. Locais como boca, olhos, nariz, ânus, vulva, gengiva e palato mole são locais mais frequentes para sua observação (Jubb & Kennedy, 2015).

Em furões esta apresentação observa-se com mais frequência a nível das extremidades, resultando em extremidades traseiras alopécicas, hiperémicas e tumefactas, sendo que se não forem tratadas, a sua dimensão aumenta e podem multiplicar-se (Williams & Weiss, 2003). Os linfomas cutâneos no geral variam de massas firmes esféricas a áreas de pele espessada e estes podem ser múltiplos ou solitários. Em alguns casos observa-se diminuição espontânea de linfomas epiteliotrópicos em furões (Fox & Marini, 2014).

A forma não-epiteliotrópica apresenta-se como múltiplos nódulos a nível da derme e tecido subcutâneo que raramente ulceram (Jubb & Kennedy, 2015).

2.2.3.8.3 Aspeto microscópico

Os linfomas cutâneos epiteliotrópicos são constituídos por células que vão desde pequenas e bem diferenciadas, com núcleos hipercromáticos e escasso citoplasma, a células grandes, com uma quantidade maior de citoplasma basófilo claro e índice mitótico mais elevado, que invadem a epiderme de forma difusa ou em agregados chamados de microabcessos de Pautrier. Este infiltrado de células também pode ser observado a nível dos folículos pilosos e glândulas anexas. As células neoplásicas podem ser vistas também a nível da derme, com células neoplásicas linfocitárias ou um infiltrado neoplásico mais monomórfico e difuso a nível perivascular, mas é o epiteliotropismo que esta neoplasia apresenta que distingue esta apresentação. O índice mitótico é normalmente baixo. Esta forma de linfoma cutâneo constituído por linfócitos T, apresenta expressão do antígeno CD3 e em 80% dos casos CD8 nas espécies domésticas.

A forma não-epiteliotrópica apresenta células neoplásicas que formam nódulos na derme ou tecido subcutâneo apresentando frequentemente uma zona de *Grenz*. As células neoplásicas são de grandes dimensões com aparência histiocítica. As células neoplásicas podem situar-se na periferia de estruturas anexas, mas a invasão da epiderme e estruturas anexas é pouco usual. As células organizam-se em toalha ou agrupamentos de linfócitos neoplásicos e as células podem variar muito quanto a sua apresentação morfológica. As células são normalmente vista em conjunto com linfócitos, plasmócitos e histiócitos normais,

o que pode mascarar a natureza da lesão. Contudo, características do núcleo e citoplasma podem ajudar a identificar formas celulares linfoblásticas e imunoblásticas. O índice mitótico varia entre moderado a alto. A apresentação rica em linfócitos T é composta por linfócitos B neoplásicos de grandes dimensões conjuntamente com uma população de linfócitos T reativos de pequenas dimensões que estão em maior número. Os linfócitos B apresentam atípias celulares, com núcleos grandes e vesiculados e numerosas mitoses aberrantes. Estas neoplasias também contêm um número variável de macrófagos e ocasionalmente células gigantes, que podem dificultar a identificação deste infiltrado neoplásico (Meuten D., 2002; Jubb & Kennedy, 2015).

2.2.3.9 Neoplasias Vasculares

São tumores cutâneos com formação de vasos sanguíneos, que em algumas ocasiões podem estar associados a fenómenos de trombocitopénia, coagulação intravascular disseminada (CID) e outras anomalias relacionadas com uma hemostase alterada. Podemos subdividir estas neoplasias em neoplasias de comportamento benigno, como hemangiomas, ou malignos, como os hemangiossarcomas. Os hemangiomas são neoplasias benignas endoteliais com origem em vasos sanguíneos que se podem originar na derme ou tecido subcutâneo e sugere-se que podem estar relacionados com a exposição solar crónica quando se encontra em locais de pelagem escassa como abdómen ventral e zona inguinal. Em equinos e suínos, podem surgir em animais mais jovens que 1 ano de idade e ser congénitos, colocando a questão se são realmente neoplasias ou malformações vasculares, dando origem a termos como *nevus* vasculares para uma denominação mais precisa (Meuten D., 2002; Jubb & Kenedy, 2015). Os hemangiossarcomas são igualmente neoplasias derivadas de células endoteliais, ocorrem com mais frequência de forma primária a nível do baço, contudo hemangiossarcoma dérmicos e hipodérmicos também são comuns, perfazendo 14% dos hemangiossarcomas em cães (Brown & Patnaik, 1985; Hammer & Couto, 1992).

Os hemangiossarcomas são a forma maligna da neoplasia de células endoteliais e podem ocorrer a nível da pele de forma primária ou como resultado metastático de um tumor visceral primário (Jubb & Kennedy, 2015)

Em furões, as neoplasias vasculares observadas ocasionalmente são sobretudo hemangiomas e hemangiossarcomas de baixa malignidade, sendo que um estudo refere uma prevalência de neoplasias malignas, mas que nenhum reincidiu após a sua excisão cirúrgica, nem se observaram metástases. Esse mesmo estudo refere ainda a observação rara de hemangiossarcomas múltiplos que, contudo, têm o mesmo prognóstico que animais

com neoplasias únicas (Williams & Weiss, 2003). Um artigo refere, contudo, uma metástase de um hemangiossarcoma subcutâneo (Vannevel, 1999).

2.2.3.9.1 Epidemiologia

As neoplasias vasculares cutâneas são comuns em cães, ocasionais em gatos e menos comuns em outras espécies. Em cães os hemangiossarcomas não viscerais ocorrem de forma mais comum que os viscerais e os hemangiomas cutâneos são mais comuns que hemangiossarcomas. Os cães que apresentam hemangiomas são geralmente mais novos que os que apresentam hemangiossarcomas. Os gatos desenvolvem hemangiossarcomas com menos frequência que cães e maioritariamente são não viscerais (Schultheiss, 2004).

Os hemangiomas têm comportamento benigno em cães e equinos, quanto em gatos tendem a ter um comportamento mais maligno. Em cães os hemangiossarcomas apresentam uma média de 9 anos na altura do aparecimento do tumor e não existe predisposição de género. As raças caninas de pêlo curto e pele pouco pigmentada são reportados como tendo uma incidência maior de hemangiossarcoma cutâneo que as restantes raças (Ward et al., 2008). Em gatos ocorrem mais frequentemente em animais de pelagem branca e comumente em locais como cabeça ou orelhas (Jubb & Kennedy, 2015).

2.2.3.9.2 Aspeto Macroscópico

Os hemangiomas cutâneos são massas dérmicas ou subcutâneas que podem ocorrer em qualquer parte do corpo; são bem demarcadas, encapsuladas, de flutuantes a firmes, de crescimento lento e de uma coloração de vermelho viva a castanha escura, sendo que as massas mais escuras são por vezes confundidas com melanomas. Ao corte, os hemangiomas de maior dimensão apresentam uma estrutura em favo de mel com trabéculas fibrosas separando cavidades preenchidas por sangue. Em equinos e suínos existe uma variante verrucosa menos bem demarcada, multinodular e associada a hiperqueratose epidérmica (Meuten D., 2002).

Os hemangiossarcomas cutâneos podem ter uma localização dérmica ou subcutânea. Ocorrem sobretudo a nível do abdómen ventral, prepúcio e membros pélvicos, contudo em tumores dérmicos exibem uma localização preferencialmente de locais com pele clara e pelagem escassa, enquanto que os tumores subcutâneos não apresentam uma localização preferencial para o seu aparecimento. Os tumores com localização dérmica são massas nodulares, de pequena dimensão, com relevo e de cor arroxeada escura e de fácil deteção e excisão; já os hemangiossarcomas subcutâneos são tendencialmente de maior dimensão, suaves e flutuantes e menos detectáveis, requerendo margens cirúrgicas

excisionais maiores, sendo que estão relacionados com um pior prognóstico e com relatos de recorrência do tumor (Ward et al., 2008).

Em furões um estudo descreve dois hemangiomas com características macroscópicas semelhantes às das restantes espécies (Parker & Picut, 1993)

2.2.3.9.3 Aspeto Microscópico e Métodos Diagnósticos

Microscopicamente os hemangiomas são tumores bem circunscritos, não encapsulados a nível da derme ou tecido subcutâneo compostos por cavidades vasculares de diversas dimensões, cheias de eritrócitos e revestidas por uma única camada de células endoteliais uniformes e maduras. As neoplasias a nível da derme podem incorporar estruturas anexas da pele. Podem-se observar ocasionalmente trombos e focos de hemossiderose. Podem-se subdividir em cavernosos ou capilares consoante as dimensões das cavidades vasculares observadas sendo que a variante cavernosa é mais comum em cães. O índice mitótico é baixo. (Meuten D., 2002; Jubb & Kennedy, 2015).

Os hemangiossarcomas apresentam diferentes graus de diferenciação, podendo ir de tumores relativamente bem diferenciados, com canais vasculares bem diferenciados a tumores pouco diferenciados com pouca ou nenhuma formação de lúmens vasculares. De forma geral os hemangiossarcomas consistem de células endoteliais pleomórficas fusiformes, ovais ou poligonais com núcleos proeminentes e hipercromáticos que se dispõem em camadas simples ou compostas sobre um estroma de colagénio preexistente, formando canais vasculares contendo eritrócitos na sua luz em alguma área do tumor. Podem existir áreas de crescimento sólido, que dificilmente se distinguem de fibrossarcomas ou outro sarcoma pouco diferenciado. O índice mitótico é moderado e podem-se observar áreas de hemorragia com pouca celularidade que se podem assemelhar a hematomas (Meuten D., 2002). Os hemangiossarcomas situados a nível da derme podem envolver o tecido subcutâneo e muscular e ser pouco circunscritos e infiltrativos (Ward et al., 2008). As técnicas de IHQ podem ser úteis na identificação de neoplasias anaplásicas. As células endoteliais expressam vimentina, antigénio relacionado com fator VIII (Factor von Willebrand) e CD31. Estas IHQ podem ser úteis a diferenciar hemangiossarcomas pouco diferenciados. Contudo em tumores muito anaplásicos, as células podem já não expressar os antigénios típicos e células endoteliais do estroma, reativas e imaturas, podem ser confundidas com células tumorais. Esta técnica e um correto diagnóstico são clinicamente úteis, pois, estes tumores têm um bom prognóstico após excisão completa enquanto um sarcoma pouco diferenciado tem um prognóstico menos favorável. (Schultheiss, 2004; Jubb & Kennedy, 2015)

Em furões um estudo descreve dois hemangiomas com características microscópicas semelhantes às restantes espécies (Parker & Picut, 1993)

2.2.4 Objectivos

Esta dissertação tem como objetivo analisar e comparar os dados recolhidos na base de dados do Servei de Diagnostico de Patologia Veterinária da Universidade Autònoma de Barcelona relativos a Neoplasias Tegumentares em Furões obtidos quer por Biópsias ou Necropsias entre os anos 1997 e 2016, com base em bibliografia disponível sobre o tópico, tendo como objetivo comparar comportamentos biológicos de malignidade em diferentes neoplasias, a frequência com que ocorrem, o seu aspecto macroscópico, morfologia celular, assim como as faixas etárias em que ocorrem e se há ou não predisposição de género.

2.3 MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se à pesquisa, escolha e levantamento dos casos a ser revistos no âmbito de neoplasias cutâneas e mesenquimatosas em furões. Este levantamento foi feito através do uso do software de dados do SDPV, o DIAGNET, onde para além da introdução e pesquisa de etiquetas codificadas de diagnósticos para as diferentes neoplasias, foram pesquisadas palavras chave como “piél”, “nódulo”, “mitosis”, “pleomorfismo”, “anisocariosis”, “anisocitosis” no campo de pesquisa, em casos em que possivelmente não se tenha introduzido o código correspondente à neoplasia diagnosticada. Manualmente reviram-se todos os casos que surgiram e daí se prosseguiu com a elaboração da lista de casos obtida.

A fase seguinte consistiu na procura e recolha das lâminas de todos os casos em arquivo, sendo que em algumas ocasiões estas lâminas estavam em falta e a análise do caso esteve dependente unicamente dos dados e descrições disponíveis na base de dados.

Estas lâminas foram processadas e coradas de acordo com o método convencional histopatológico; no caso dos tecidos serem provenientes de necrópsias, posteriormente à necrópsia recolheu-se o tecido e procedeu-se a uma pré fixação de 24h em formalina 10%; no caso de se tratarem de biópsias, os tecidos foram recebidos já pré-fixados em recipientes contendo formalina a 10%, observados, secionados e colocados em cassetes para permitir a penetração total do fixador e posteriormente embebidos em parafina; posteriormente o bloco foi finamente cortado em secções de 4 µm pelo micrómetro, desparafinado e corado com hematoxilina e eosina (HE). Após o levantamento das lâminas procedeu-se à sua visualização conjuntamente com a descrição disponível efetuada pelo patologista previamente.

Em casos de MCT's foi necessário recorrer a IHQ, nomeadamente *c-kit*. Esta realizou-se utilizando um anticorpo policlonal de coelhos contra CD117 numa diluição de 1:400. A

preparação das lâminas foi feita no sistema automático PT-Link para a sua desparafinização, rehidratação e recuperação de epitopos e a IHQ foi feita no Dako Autostainer Plus usando os buffers e soluções disponibilizadas pelo fabricante. Posteriormente lavaram-se e incubaram-se durante 5 minutos em cromogénio para revelar as ligações e fez-se uma contra-coloração em Hematoxilina de Mayer durante 10 segundos. Por fim desidrataram-se, clarificaram-se e montaram-se as amostras. Procedeu-se também a um IHQ de Citoqueratina recorrendo ao mesmo método anteriormente descrito utilizando o anticorpo monoclonal de ratos AE1/AE3. Estas IHQ já se encontravam previamente realizadas.

Utilizaram-se ainda colorações histoquímicas como o Azul de Toluidina (AT), efectuando se secções de 3 µm que foram posteriormente coradas com HE e AT, o azul de toluidina a 1% foi aplicado durante 20 minutos e as amostras foram posteriormente lavadas com água destilada.

Os casos recolhidos foram colocados numa tabela excel, onde se listaram e agruparam por tipo de neoplasia, idade, género e localização das neoplasias (ver Tabela 1 em Anexos) e onde foi feito o tratamento estatístico dos dados, como o cálculo de médias de idades, percentagens de prevalências e prevalências de géneros. Os animais que se apresentavam na resenha como tendo 5 meses foram incluídos na faixa etária de 0 anos para fins de estatística como é o caso do animal da amostra 4 (Tabela 1). O diagnóstico de todos os mastocitomas foi feito não só com base nas características histológicas que apresentavam como também recorrendo a colorações especiais como AT e marcação IHQ com *c-kit*. Cada amostra de MCT foi contabilizada individualmente como um caso, mesmo no caso de se apresentarem no mesmo animal.

Posteriormente procedeu-se à consulta bibliográfica disponível sobre as diferentes neoplasias em furões comparando os valores referidos com os obtidos durante o estágio.

2.4 RESULTADOS

Da análise da base de dados do SDPV obtiveram-se um total de 126 amostras de diagnósticos histopatológicos de neoplasias, sendo que 40 destas amostras correspondiam a neoplasias cutâneas, perfazendo 31,6% de todas as neoplasias reportadas entre Abril de 1997 e Abril de 2016.

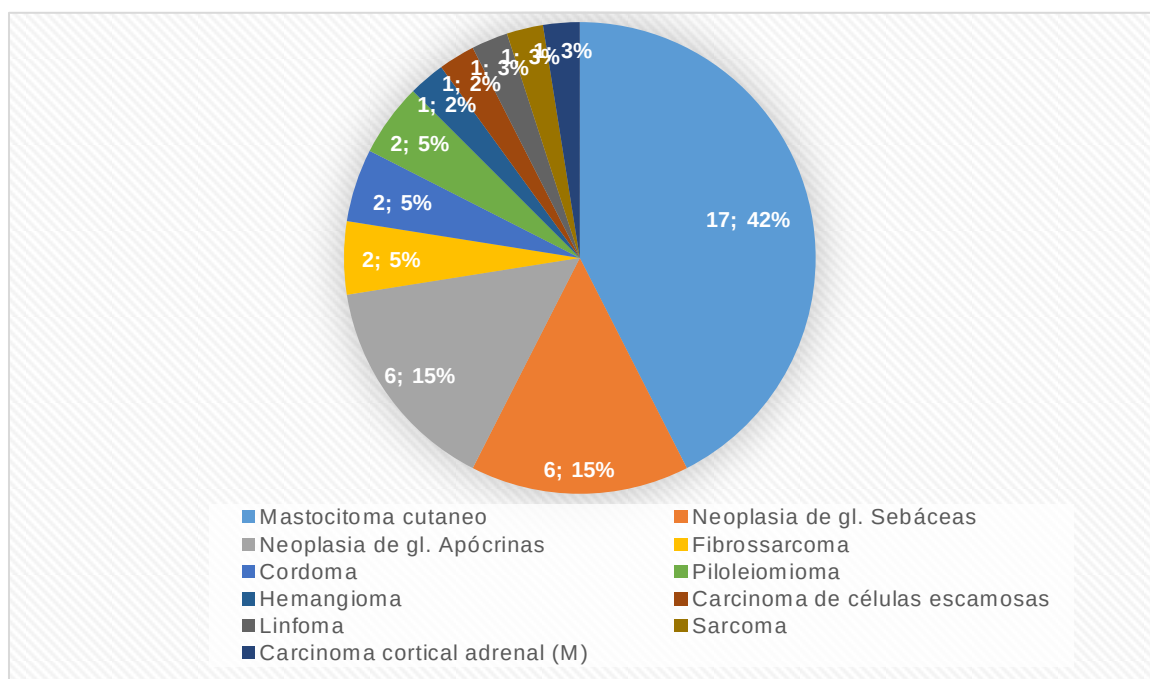


Gráfico 3. Percentagem de prevalência das neoplasias observadas.

Os tumores cutâneos mais observados foram os mastocitomas cutâneos (42,5%), com 17 amostras diagnosticadas. O segundo e terceiro grupo de neoplasias mais observadas foram os tumores de glândulas sebáceas (15%) e tumores de glândulas apócrinas (15%), cada um com 6 amostras diagnosticadas.

Outras neoplasias observadas incluíram 2 casos de Fibrossarcomas (5%), 2 amostras de Cordoma (5%), 2 amostras de Piloleiomioma (5%), 1 amostra de Hemangioma (2,5%), 1 amostra de Sarcoma (2,5%), 1 amostra de Carcinoma de Células Escamosas (2,5%), 1

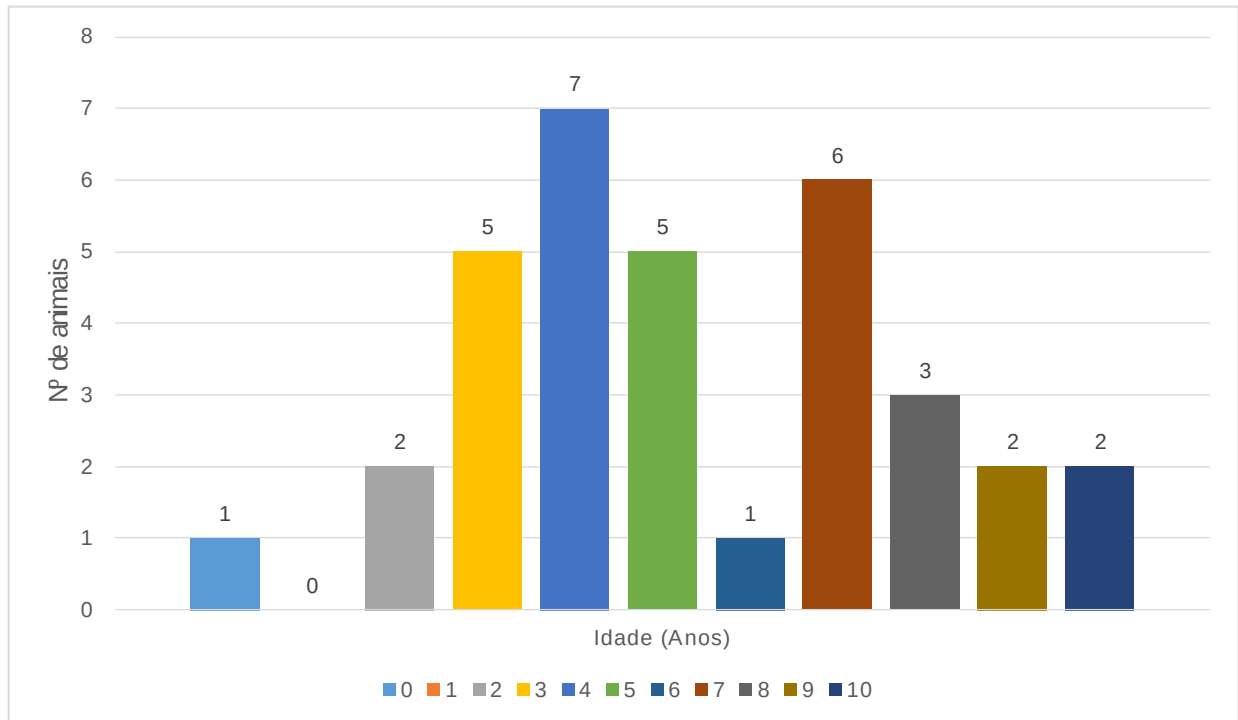


Gráfico 4. Distribuição da variável idade em anos a que se observam neoplasias.

amostra de Linfoma (2,5%), 1 amostra de Metástase de Carcinoma Cortical Adrenal (2,5%). Observou-se ainda que 27 destes 40 tumores eram de natureza maligna (67,5%).

A idade mais precoce em que se observou uma neoplasia foram os 5 meses e o mais geriátrico tinha 10 anos e a média era de 5,6 anos, com um pico de incidência aos 4 anos de idade e outro aos 7 (Gráfico 4). A nível de prevalência relativamente ao género e estado reprodutivo: no total 20 das 40 amostras eram fêmeas (50%) e 20 machos (50%); 12 destas fêmeas eram castradas (30%), 13 eram machos castrados (32,5%), 7 eram machos inteiros (17%) e outras 7 eram fêmeas inteiras (17%). Os restantes animais não tinham informação de género ou estado reprodutivo disponíveis.

2.4.1 Mastocitomas cutâneos

Foram diagnosticados histopatologicamente 17 amostras de mastocitomas cutâneos solitários e múltiplos, sendo que as amostras 5 e 6 pertenciam ao mesmo animal; assim como as amostras 9 e 10, pertencendo a outro animal; e ainda as amostras 11, 12, 13 e 14 a outro (mastocitoma cutâneo múltiplo) (Tabela 1). O animal da amostra 5, 4 anos depois apresentava um Adenoma Sebáceo (Amostra 23). O animal da amostra 15 foi 1 ano depois diagnosticado com insulinoma. O animal da amostra 16 tratava-se de uma necropsia por insulinoma, o mastocitoma foi um achado sem relação com o quadro.

Devido à ausência de historial clínico destes animais, por se tratar de um estudo retrospectivo, não se conseguiu saber se estes tumores se tratavam de recorrências ou se existiram posteriores recidivas após a excisão cirúrgica.

2.4.1.1 Epidemiologia

Foram contabilizadas 17 amostras de mastocitomas (42,5%) na totalidade de neoplasias cutâneas. Desconhecia-se a idade de 1 destes animais e os restantes variavam entre o intervalo de 0 a 10 anos de idade (média = 5,7; mediana = 5). Igualmente não se observou predisposição de género ou estado reprodutivo, sendo que 6 eram machos e outras 6 fêmeas e um total de 7 animais eram castrados ou esterilizados.

2.4.1.1 Aspecto Macroscópico

Os mastocitomas analisados tinham localizações muito variadas como membros, tórax e abdómen e não apresentam predisposição para a sua localização. As dimensões destas massas de consistência firme e cor esbranquiçada ao corte, que ocasionalmente se encontravam ulceradas, variaram de entre nódulos milimétricos aos 2 maiores com 1,5 cm de diâmetro; estes dois nódulos de maior dimensão apresentavam um pleomorfismo celular maior na análise histopatológica, assim como outras características de maior malignidade, contudo estes dados não são suficientes para relacionar a dimensão dos nódulos com o seu grau de malignidade em furões.

2.4.1.1 Aspecto Microscópico

Os mastocitomas analisados eram na sua grande maioria bem diferenciados, apresentando-se na sua grande maioria ao nível da derme superficial. Eram massas infiltrativas, não delimitadas nem encapsuladas e as células distribuíam-se em toalha e formavam cordões sobre um escasso estroma pré-existente. As células eram redondas, com margens citoplasmáticas bem delimitadas e moderada quantidade de citoplasma com escassos grânulos citoplasmáticos por vezes visíveis. Os núcleos encontravam-se em posição central, oval e apresentavam a cromatina em ponteadado grosso. O grau de pleomorfismo destas células era baixo e as mitoses eram raras (<1 mitose por campo com a objectiva de 40x). Por vezes observava-se colagenólise (*"flame figures"*) e uma presença variável de uma moderada quantidade de eosinófilos entre as células neoplásicas.

As neoplasias mais indiferenciadas tendencialmente invadiam as camadas de derme mais profunda, ulcerando por vezes a epiderme, com presença de hemorragias e eram mais densamente celulares. As células tinham bordos citoplasmáticos menos bem definidos e uma moderada quantidade de citoplasma basófilo com um núcleo oval, central e cromatina e ponteadado fino. Apresentavam um grau de pleomorfismo moderado com anisocariose e anisocitose moderada, o índice mitótico era de <1 mitose por campo de 40x.

Das 17 amostras analisadas 16 foram submetidas a métodos diagnósticos

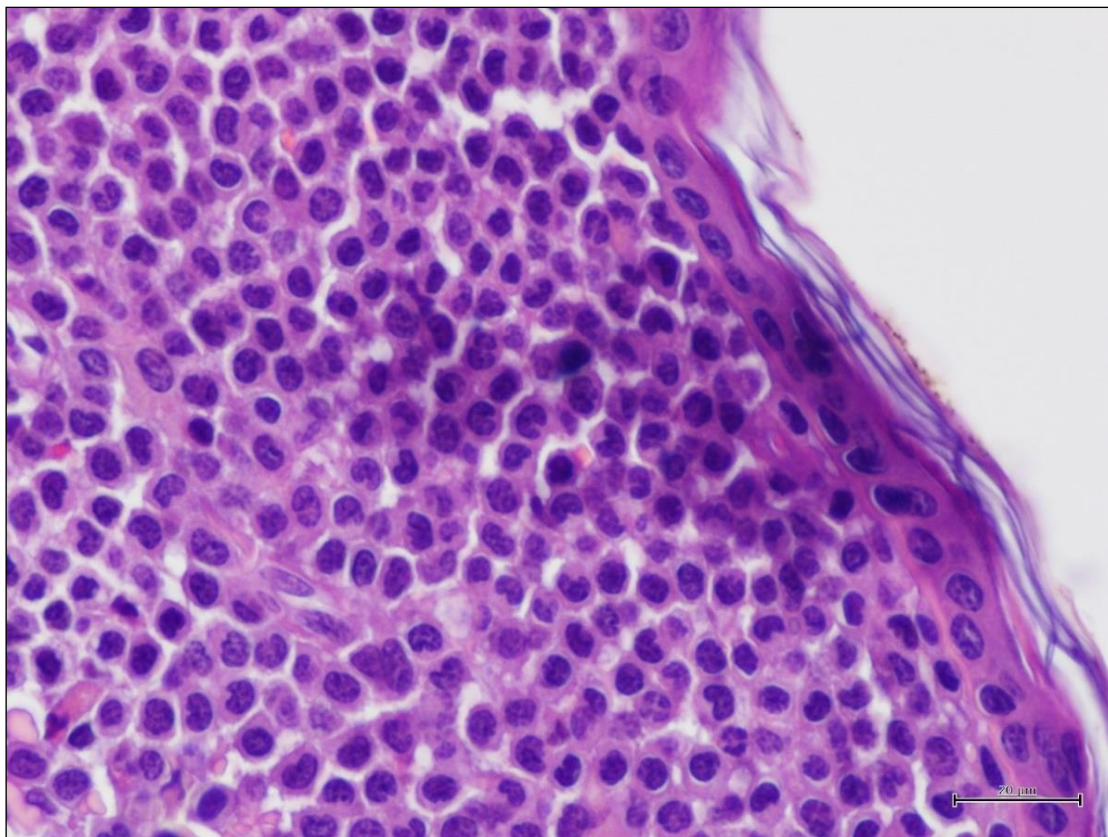


Figura 1. Mastocitoma cutâneo – 40X, H&E. Com características histiocíticas, com bordos celulares bem definidos, abundante citoplasma eosinófilo pálido, sem grânulos citoplasmáticos e núcleos em forma de rim, paracentrais.

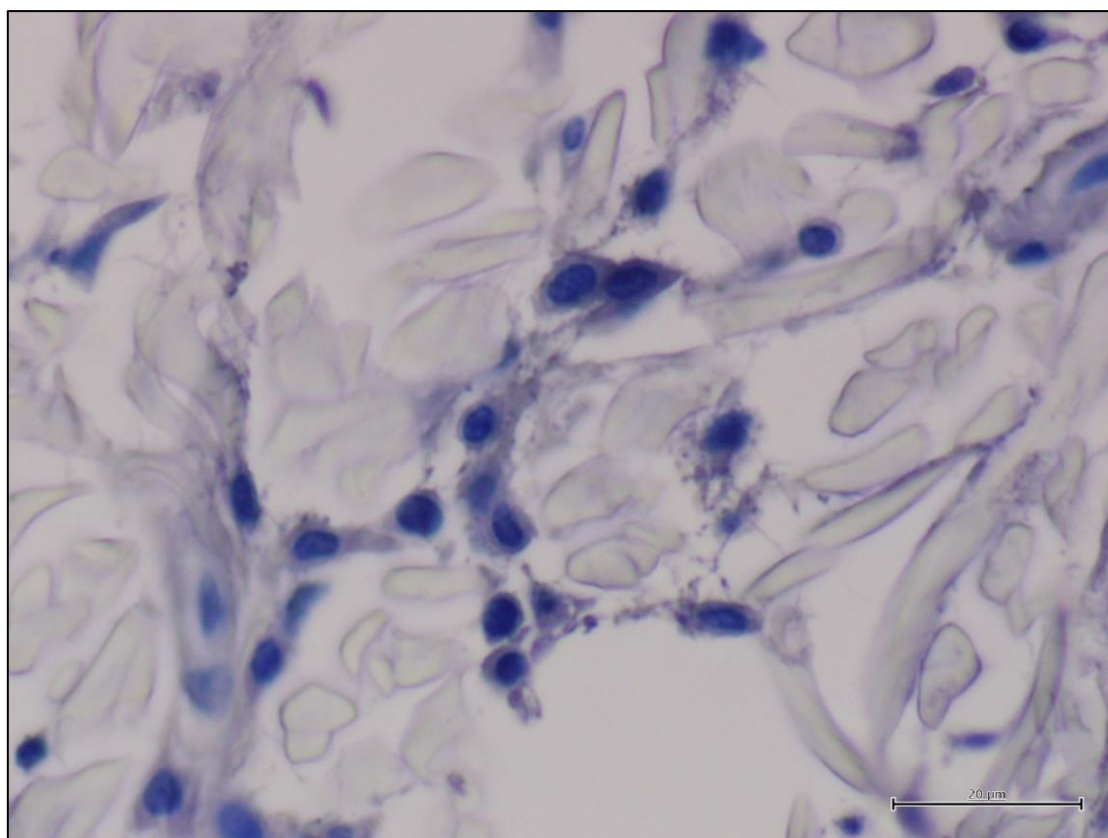


Figura 2. Mastocitoma cutâneo – 40X, Coloração Azul de Toluidina onde se observam escassos grânulos citoplasmático metacromáticos roxos em mastócitos neoplásicos.

complementares para confirmação da neoplasia, nomeadamente AT e *c-kit*, sendo que 16

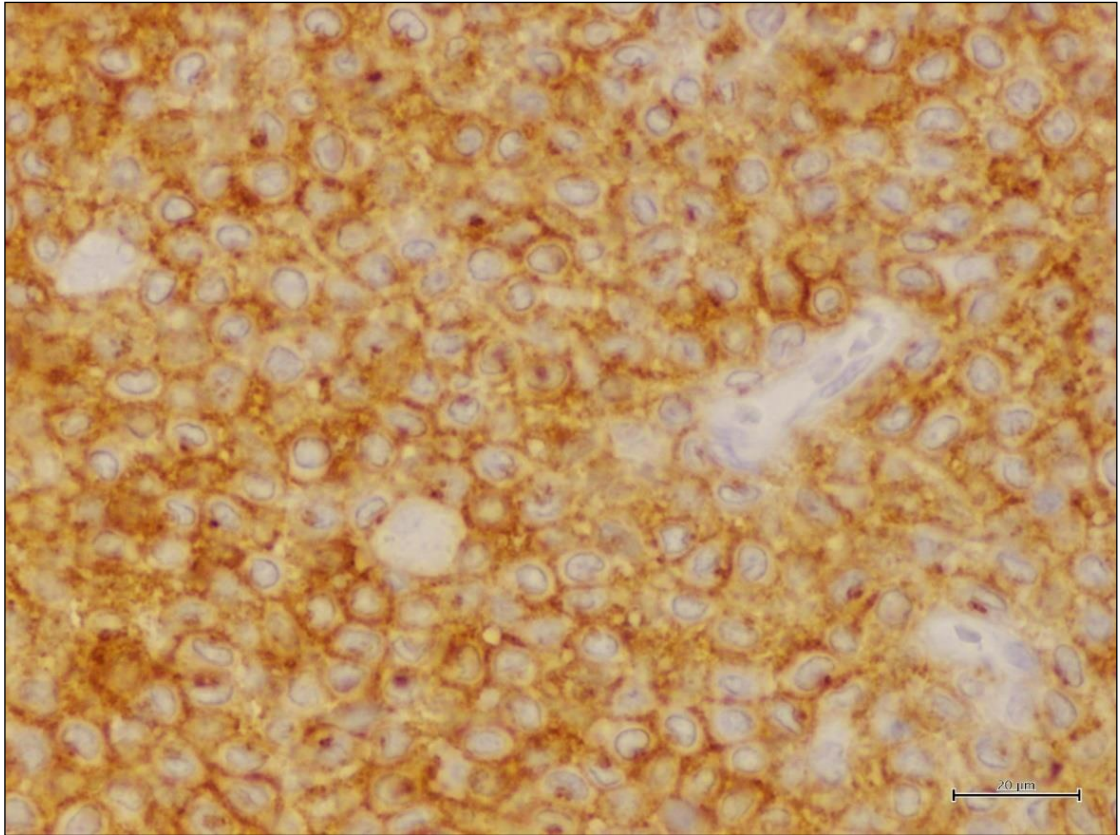


Figura 3. Mastocitoma cutâneo – 40X, C-KIT. Imunohistoquímica *c-kit* positiva, com uma marcação membranas de citoplasmáticas de mastócitos neoplásicos.

dos 16 casos foram positivos a *c-kit* (100%), contudo apenas em 7 desses mesmos 16 foi possível observarem-se grânulos metacromáticos no citoplasma celular com o AT (43,7%).

O animal 8 tratava-se de um furão de 7 anos que havia sido diagnosticado um ano antes com Histiocitoma cutâneo com AT negativo, sendo que, contudo, voltou a apresentar novamente nódulos cutâneos à posteriori, sendo que lhe diagnosticam novamente Histiocitoma cutâneo já que à observação histopatológica apresenta células com características histiocíticas (Figura 1).

Contudo, no processo da elaboração de um artigo científico correntemente em desenvolvimento pelo SDPV da UAB, que visa aferir a utilidade diagnóstico de *c-kit* em furões, todos os mastocitomas diagnosticados e suspeitos foram submetidos a AT e *c-kit*. Para além disso procedeu-se à marcação com CD18, que marcaria histiocitos, que foi negativo; ao AT foi positivo como evidência dos grânulos metacromáticos (Figura 2), assim como *c-kit* (Figura 3), mudando-se o diagnóstico para um MCT de variante “histiocítica”.

2.4.2 Neoplasias de glândulas sebáceas

Devido à ausência de historial clínico destes animais, por se tratar de um estudo retrospectivo, não se conseguiu saber a evolução clínica destes tumores após excisão.

2.4.2.1 Epidemiologia

Foram diagnosticados histopatologicamente 6 amostras de neoplasias de glândulas sebáceas (15%), tratando-se os casos 21, 22 e 23 de adenomas sebáceos (7,5%), os casos 18 e 19 de epitelomas sebáceos (5,%) e o caso 20 de um carcinoma sebáceo (2,5%). Desconhecia-se a idade de 1 destes animais e os restantes variavam entre o intervalo de 3 a 9 anos de idade (média = 6,4; mediana = 7). A nível de predisposição de género observou-se que 5 dos 6 animais eram fêmeas (83%), e 4 destas esterilizadas.

2.4.2.2 Aspecto macroscópico

As neoplasias analisadas apresentavam localizações variadas topograficamente como membros anteriores, pescoço e escápulas. Eram crescimentos exofíticos, pedunculados com algum grau de hipotricose, consistência firme, sendo os seus interiores acinzentados ao corte. Apresentam-se entre diâmetros milimétricos de 2 a 5 milímetros a 15 milímetros, sendo este o de maior apresentação. O animal da amostra 20 que por sua vez apresentava um Carcinoma Sebáceo tinha a aparência macroscópica de uma massa nodular subcutânea e de diâmetro desconhecido.

2.4.2.3 Aspeto Microscópico e Métodos Diagnósticos

Os adenomas sebáceos descritos apresentavam-se como sendo crescimentos exofíticos a nível da epiderme, com hiperplasia irregular e hiperqueratose com proliferação neoplásica de epitélio glandular holócrino (glândulas sebáceas) na derme adjacente. As células tumorais apresentavam um bom grau de diferenciação já que na periferia apresentavam abundantes células de reserva imaturas e áreas centrais de glândulas sebáceas com abundante material eosinófilo amorfo que correspondia a degenerescência

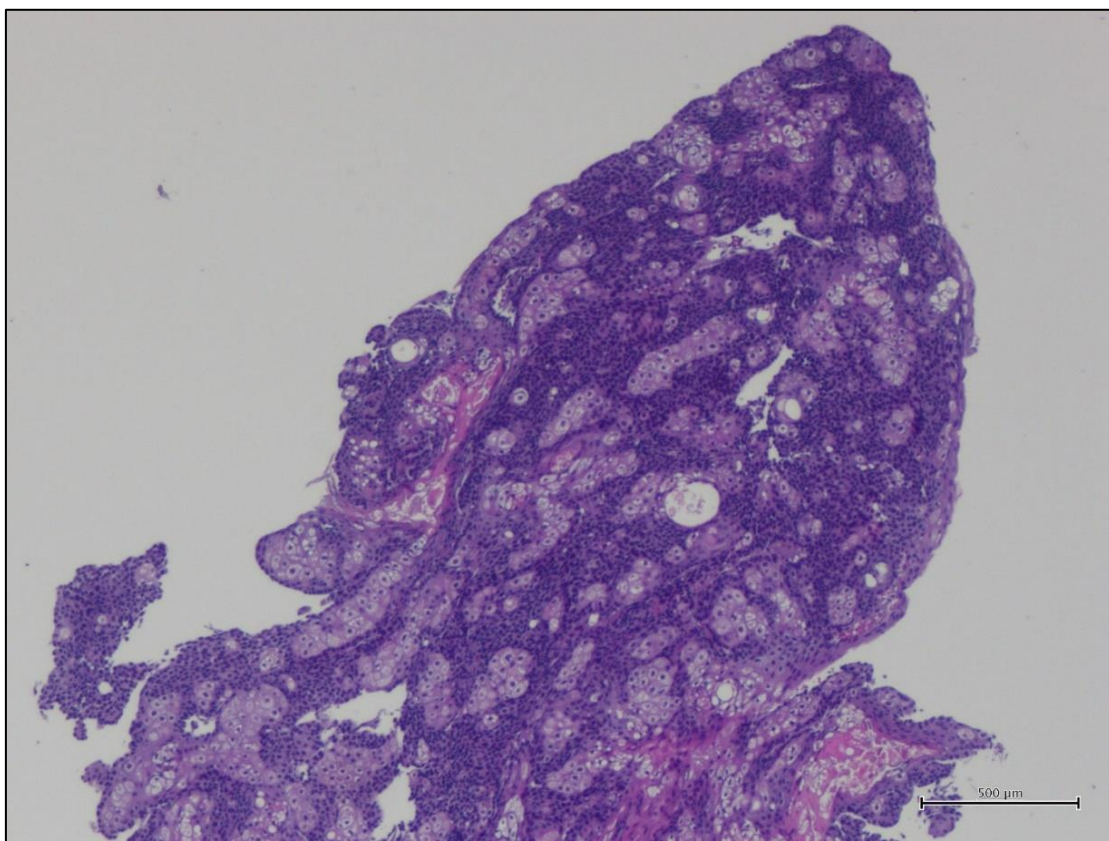


Figura 4. Epitelioma sebáceo – 4X, H&E. Crescimento neoplásico exofítico.

quística. Uma das neoplasias estava extensamente ulcerada, com necrose e hemorragia superficial.

Os epiteliomas sebáceos (Figura 4) por sua vez, eram estruturas proliferativas tumorais, multinodulares, bem definidos, não encapsulados de crescimento expansivo e exófitico e de alta densidade celular que se estendia da derme superficial a profunda. Eram compostas por

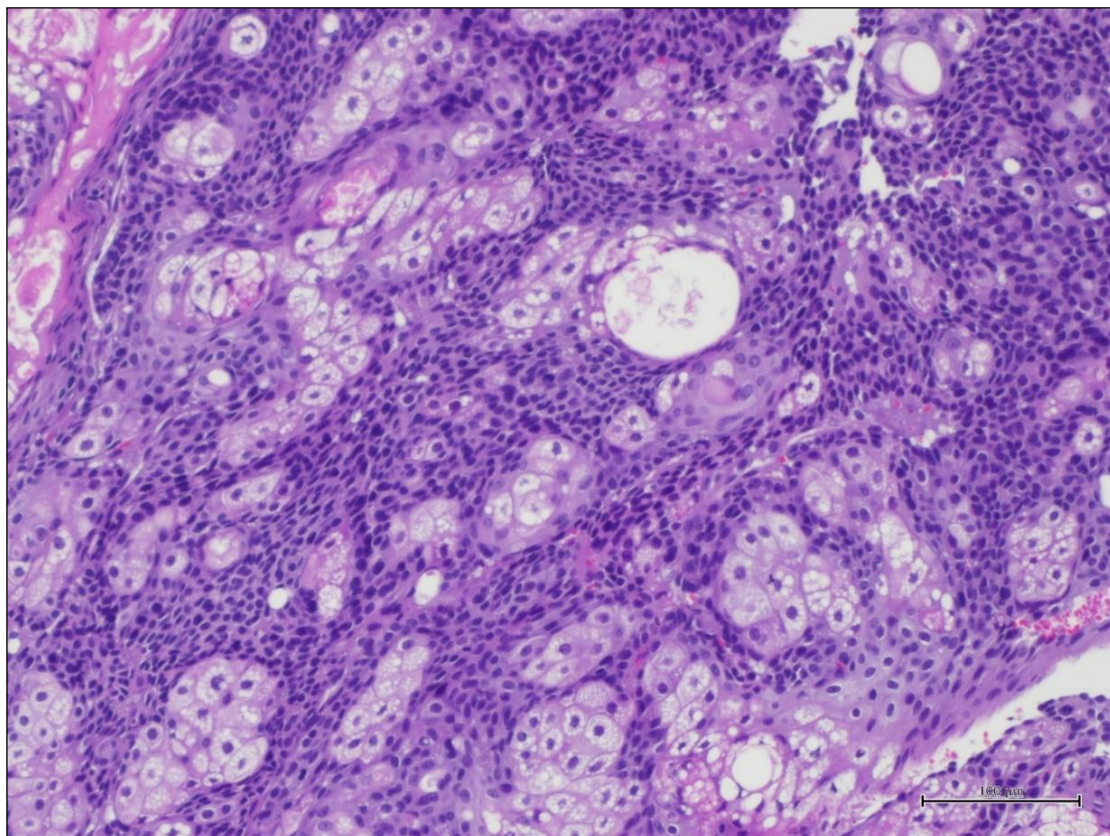


Figura 5. Epitelioma Sebáceo – 10X, H&E. Presença de sebócitos e células basais de reserva bem diferenciadas.

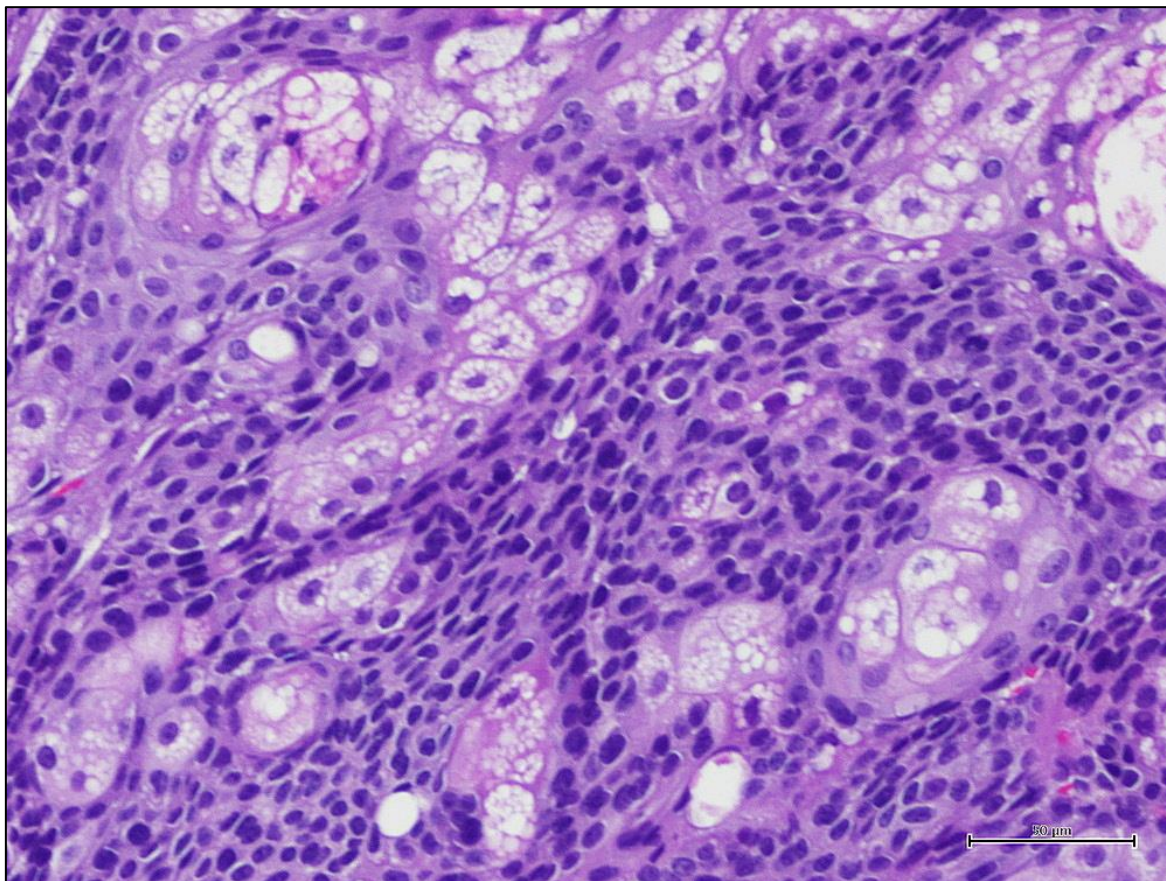


Figura 6. Epitelioma sebáceo – 20X, H&E. Células de reserva com baixo pleomorfismo e índice mitótico.

células poligonais dispostas em lóbulos ou ácinos, com citoplasma micro-vacuolizado, entre os quais se podiam identificar alguns ductos com metaplasia escamosa e secreção intraluminal sebácea (Figura 5). A maioria correspondia a células de reserva, de limites bem definidos, escasso a moderado citoplasma basófilo e um núcleo central de cromatina granular. As células de reserva mostravam baixa anisocariose e anisocitose (Figura 6) e um índice mitótico baixo de 1 mitose/40x. Uma das neoplasias apresentava ulceração e hemorragia da superfície nodular.

O carcinoma sebáceo descrito apresentava-se como um crescimento invasivo a nível da derme, não ulcerado. Era um crescimento nodular, apresentando, contudo, um comportamento invasivo, alcançando as camadas muito profundas da derme (Figura 7), aproximando-se da camada muscular e gerando uma intensa reacção desmoplásica (Figura 8).

Estava constituído por uma proliferação neoplásica de epitélio glandular do tipo holócrino, ou glândulas sebáceas com células basais muito imaturas que se dispunham em toalha sobre um estroma fibrovascular preexistente e com diferenciação glandular muito escassa (Figura 9). As células tumorais apresentavam uma elevada relação núcleo-

citoplasma com nucléolos de cromatina vesicular e um ou mais nucléolos visíveis. O índice mitótico era de médio a alto, conforme os campos visuais observados a 40X.

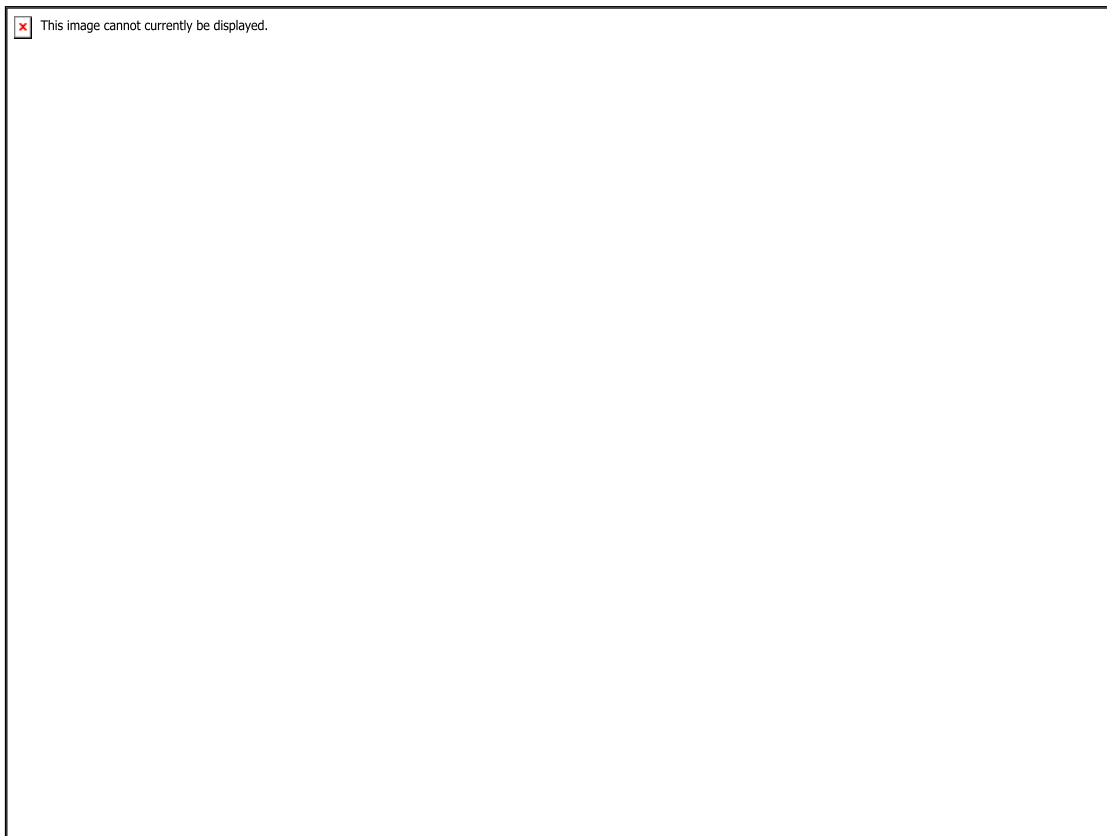


Figura 7. Carcinoma Sebáceo – 4X, H&E. Neoplasia com comportamento infiltrativo a nível da derme profunda.

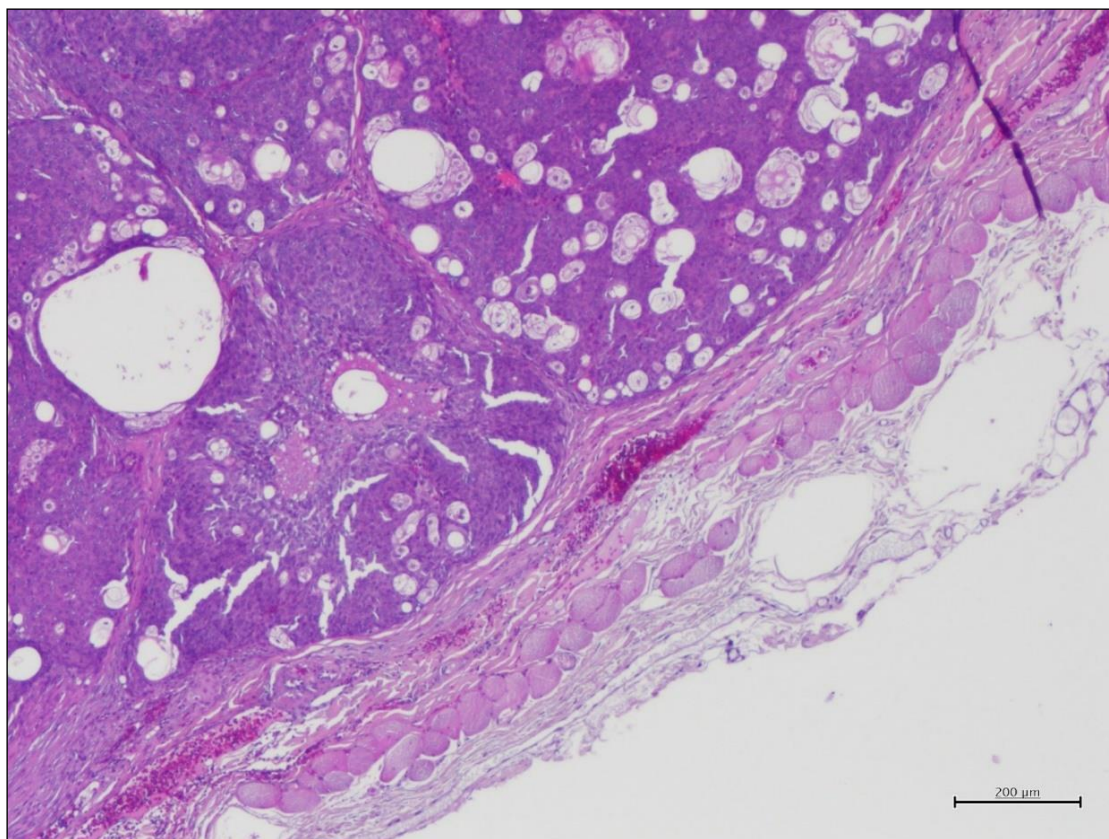


Figura 8. Carcinoma sebáceo – 10X, H&E. Crescimento neoplásica que alcança as camadas profundas da derme e muscular com desmoplasia fibrosa rodeando os nódulos neoplásicos.

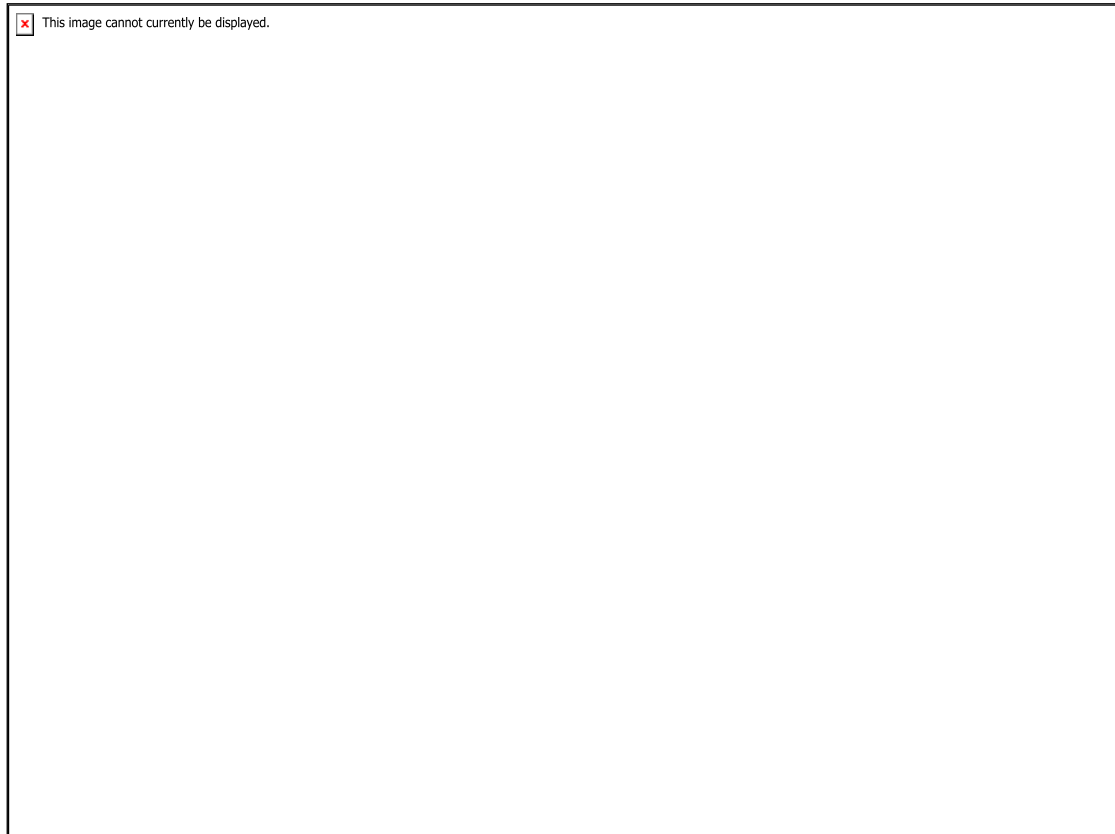


Figura 9. Carcinoma sebáceo – 20x, H&E. Sebócitos mal diferenciados, elevado índice mitótico e nucléolos visíveis.

2.4.3 Neoplasias de glândulas apócrinas

Foram diagnosticadas histopatologicamente 6 amostras de neoplasias glandulares apócrinas benignas e malignas, sendo que 3 destas amostras, as amostras 24, 25 e 26 pertenciam ao mesmo animal em diferentes ocasiões (Recidiva e Metastização de Carcinoma dos sacos anais) sendo que a amostra 26 foi obtida por meio de necrópsia.

Exceto o animal que apresentou a recidiva e metastização tumoral, não se conhece o historial clínico prévio destes animais nem a sua evolução clínica após excisão cirúrgica. Igualmente não foi possível recuperar nenhuma das amostras para registo fotográfico.

O animal diagnosticado com o carcinoma dos sacos anais apresentou pela primeira vez a neoplasia em Setembro de 2013, apresentando-se há 2 semanas com prolapso rectal e aumento das glândulas anais, sendo realizada a remoção das glândulas cirurgicamente e efetuada uma citologia que era compatível com um possível carcinoma dos sacos anais, assim como a confirmação histológica e a informação de que nos bordos cirúrgicos se observavam células neoplásicas, sendo a excisão incompleta. Sendo que em Maio de 2014, se recebe nova multi-biópsia de linfonodos inguinais direito e esquerdo assim como o poplíteo, e se confirma de facto que o animal, apesar de estar em tratamento quimioterápico, apresentava metástases a nível de todos os linfonodos observados. Em

Outubro de 2014 o animal é então recebido no SDPV para se efetuar a sua necropsia, tendo sido admitido no dia anterior com sinais de choque sistêmico e acabando por falecer; a necropsia e posterior estudo histopatológico revelou várias lesões em diversos órgãos, não estando diretamente relacionados com a neoplasia de sacos anais que o animal apresentava. O diagnóstico foi de uma morte causada por um choque sistêmico, derivado das múltiplas lesões que apresentava: uma septicemia, com alterações de coagulação e um possível processo hemolítico, assim como a observação da recidiva do carcinoma de sacos anais.

Os adenomas apócrinos pertenciam a três animais distintos, sendo que o animal da amostra 28 apresentava para além do adenoma apócrino, uma hiperplasia quística de glândulas apócrinas a nível da base da cauda.

2.4.3.1 Epidemiologia

Foram contabilizados 6 casos de neoplasias glandulares apócrinas, (15%) na totalidade de neoplasias cutâneas. Os animais tinham entre 3 e 10 anos de idade (média = 6,8; mediana = 7,5). Igualmente não se observou predisposição de género ou estado reprodutivo, sendo que 2 eram machos inteiros e outras 2 fêmeas esterilizadas.

2.4.3.2 Aspeto Macroscópico

Macroscopicamente o carcinoma dos sacos anais apresentava-se como 3 massas ao nível dos sacos anais de coloração de cinzenta a negra e com bordos muito irregulares; ao corte a massa de maior dimensão apresentava micro-nodulações esbranquiçadas com uma consistência aumentada em relação à restante amostra. Estas massas anais provocavam um prolapso rectal ao animal. Após a metastização em linfonodos e posterior morte do animal, em necropsia observa-se uma massa perianal de forma sacular de cerca de 5 cm que se aprofundava ao corte. Observam-se ainda multifocalmente pequenas áreas de metástases esbranquiçadas de consistência mole na zona subcutânea adjacente do períneo.

Os adenomas glandulares apócrinos tinham localizações distintas, mas comuns. No animal da amostra 27 apresentava uma massa de 1 cm de diâmetro ao nível da parede costal de coloração escura e firme à palpação e estava ulcerado; ao corte apresentava uma cavidade quística que continha um líquido alaranjado no seu interior. O tumor da amostra 28 localizava-se a nível da cabeça, protruindo a nível superficial na pele, de cor escura e de crosta escura com cerca de 2 mm. O animal da amostra 29 apresentava uma massa a nível da face dorsal da cauda, hiperpigmentada, e que ao corte era cavitária e continha na sua luz uma substância líquida.

2.4.3.3 *Aspeto Microscópico*

Microscopicamente o carcinoma dos sacos anais apresentava-se como um crescimento neoplásico multinodular, densamente celular, não encapsulado e de comportamento infiltrativo que alcançava os bordos cirúrgicos. Observava-se uma neoplasia epitelial que crescia em um padrão tubular e sólido sobre um estroma fibrovascular e com múltiplos focos de necrose a nível da área do crescimento mais sólido. As células eram poliédricas, com abundante citoplasma ligeiramente eosinófilo e o núcleo não polarizado de redondo a oval, com cromatina laxa e com um ou mais nucléolos evidentes. A contagem de mitoses era de 2 mitoses por campo com a objetiva de 40X e o grau de pleomorfismo, anisocariose e anisocitose era alto. Observavam-se ainda células binucleadas ou multinucleadas. No tecido conjuntivo e muscular adjacente observavam-se áreas de hemorragia.

Posteriormente, as lesões metastáticas a nível dos linfonodos apresentavam uma lesão histológica semelhante à anteriormente descrita ocupando e substituindo por completo a estrutura dos linfonodos biopsiados. Aquando da necropsia observou-se igualmente uma proliferação neoplásica a nível perianal com as mesmas características histológicas descritas anteriormente apresentando uma extensa área de necrose, sugerindo recidiva local. O animal apresentava ainda áreas esbranquiçadas a nível da musculatura da cauda com as mesmas características descritas na massa perianal (metástases).

Microscopicamente os adenomas glandulares apócrinos consistiam de uma proliferação epitelial cavitária quística constituída por uma parede de fibras de colagénio e revestida internamente por um epitélio simples cilíndrico que apresentava secreção apócrina. As células eram bem diferenciadas, com abundante citoplasma eosinófilo discretamente vacuolizado e núcleo em posição basal. Num dos adenomas observava-se ainda um acúmulo de macrófagos abundantes contendo no seu interior um pigmento granular castanho escuro compatível com ceróide (ceroidofagos).

2.4.4 Neoplasias de músculo liso

Devido à ausência de historial clínico destes animais, por se tratar de um estudo retrospectivo, não se conseguiu saber se estes tumores apresentaram metastização ou se existiram posteriores recorrências após a excisão cirúrgica. Igualmente não foi possível recuperar as amostras para registo fotográfico.

2.4.4.1 *Epidemiologia*

Foram contabilizados 2 casos de leiomiomas associados ao músculo eretor do pelo, ou piloleiomiomas, (5,%) na totalidade de neoplasias cutâneas. Os animais tinham 2 e 4 anos

de idade (média = 3; mediana = 3). Ambos os animais eram machos, sendo que dada a reduzida amostra não se pode aferir nenhuma predisposição de género.

2.4.4.2 *Aspeto Macroscópico*

Os piloleiomiomas observados apresentaram-se como nódulos subcutâneos nodulares, bem delimitados de aproximadamente 1 cm de coloração esbranquiçada e de consistência media, um dos tumores apresentava-se ulcerado superficialmente. A localização de um dos tumores é desconhecida e a outra apresentava-se ao nível do pescoço.

2.4.4.3 *Aspeto Microscópico*

Microscopicamente apresentaram-se como crescimentos tumorais nodulares a multinodulares, bem definidos, não encapsulados, de expansivos a localmente infiltrativos que têm origem a partir do tecido muscular piloerector e adjacentes a folículos pilosos, estendendo-se à derme e panículo. As células neoplásicas dispõem-se em feixes de várias direções sobre um escasso estroma conjuntivo intercelular. As células são fusiformes com bordos moderadamente definidos e moderada quantidade de citoplasma eosinófilo ocasionalmente microvacuolizado e com núcleo de ovóide a alongado em posição central, de grandes dimensões com cromatina granular e observação ocasional de nucléolos. Observava-se uma anisocariose e anisocitose de moderada a elevada, com células multinucleadas. A contagem de mitoses era de 0 a 1 mitoses por campo na objectiva de 40X. Em ambos os tumores observava-se inflamação associada multifocalmente a folículos pilosos (furunculose).

2.4.5 *Fibrossarcoma*

Devido à ausência de historial clínico destes animais, por se tratar de um estudo retrospectivo, não se conseguiu saber se estes tumores se tratavam de recorrências ou se existiram posteriores recidivas após a excisão cirúrgica.

2.4.5.1 *Epidemiologia*

Foram contabilizados 2 casos de fibrossarcomas (5%) na totalidade de neoplasias cutâneas. Os animais tinham 4 e 7 anos de idade (média = 5,5; mediana = 5,5). Ambos os animais eram fêmeas, uma esterilizada e outra inteira, sendo que dada a reduzida amostra não se pode aferir nenhuma predisposição de género.

2.4.5.2 *Aspeto Macroscópico*

Os fibrossarcomas observados neste estudo localizavam-se a nível da escápula e membro anterior. Eram massas esbranquiçadas e de superfície lisa que ao corte tinham

uma consistência firme, coloração branca e homogênea. Em um dos tumores observava-se uma porção com aparência quística com um coágulo escuro no seu interior.

2.4.5.3 Aspeto Microscópico

Microscopicamente eram neoplasias que ocupavam a derme superficial e profunda com limites bem definidos, uma delas com crescimento infiltrativo, infiltrando o tecido adiposo subcutâneo e músculo subcutâneo (Figura 10). Apresentavam células fusiformes dispostas em feixes organizados em diferentes direções. As células tinham uma morfologia alongada, com bordos celulares mal definidos, núcleos ovais alongados de cromatina laxa onde se podia distinguir ocasionalmente um ou mais nucléolos evidentes (Figura 11). O grau

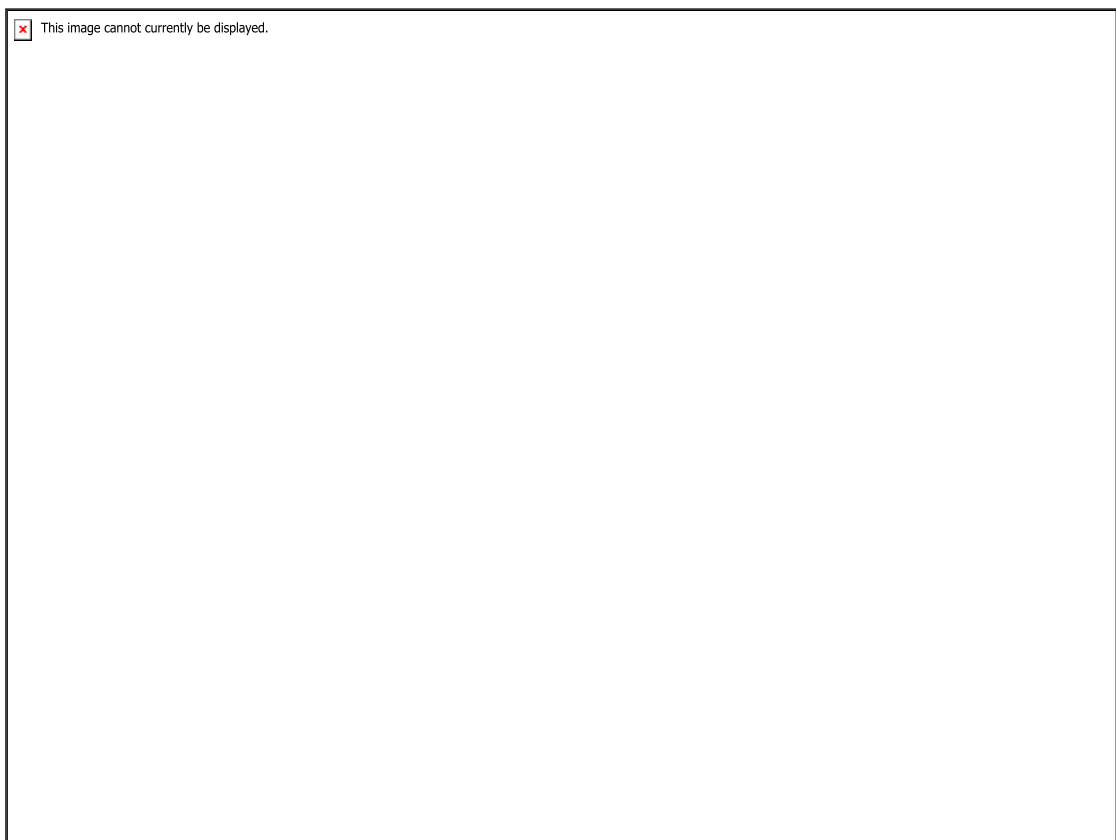


Figura 10. Fibrossarcoma – 20x, H&E. Células neoplásicas fusiformes invadem a camada muscular adjacente do tecido subcutâneo.

de pleomorfismo, anisocariose e anisocitose era moderado e a contagem de mitoses era de 3 mitoses por campo com a objectiva de 40x.



Figura 11. Fibrossarcoma – 40x, H&E. Pleomorfismo celular elevado com células multinucleadas, nucléolos evidentes e mitoses visíveis.

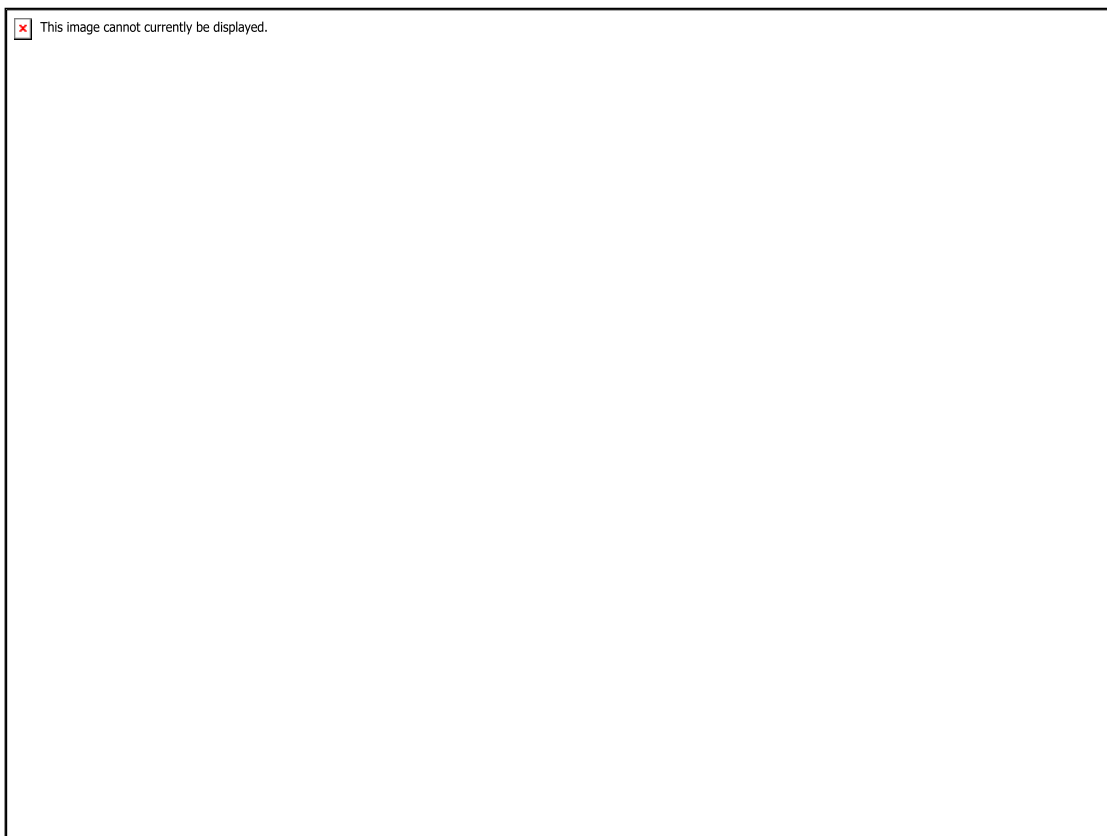


Figura 12. Fibrossarcoma – 10x, H&E. Vaso trombosado com zona de hemorragia central.

2.4.6 Cordoma

Devido à ausência de historial clínico destes animais, por se tratar de um estudo retrospectivo, não se conseguiu saber se existiram posteriores recidivas após a excisão cirúrgica. Eram massas na porção terminal da cauda com aparecimento e crescimento progressivo de algumas semanas, efetuou-se a amputação cirúrgica da cauda e enviou-se a massa para biopsia.

2.4.6.1 Epidemiologia

Foram contabilizados 2 casos de cordoma (5%) na totalidade de neoplasias cutâneas. Os animais tinham 3 e 4 anos de idade (média = 3,5; mediana = 3,5). Ambos os animais eram machos castrados, sendo que dada a reduzida amostra não se pode aferir nenhuma predisposição de género.

2.4.6.2 Aspeto Macroscópico

Macroscopicamente eram nódulos entre 1 a 2 cm de diâmetro situados a nível das últimas vertebrae caudais ou porção terminal da cauda. Eram massas muito firmes à palpação, de cor esbranquiçada e parcialmente mineralizadas. Em um dos casos observava-se ulceração do nódulo.

2.4.6.3 Aspeto Microscópico

Microscopicamente observavam-se massas subcutâneas multilobuladas e bem delimitadas, compostas por 3 componentes tecidulares bem diferenciados; com presença de ilhas de tecido ósseo esponjoso (inclusivamente com observação de medula óssea), assim como tecido cartilágneo a rodear as anteriores. A terceira componente celular tecidual mais exterior era composta por células de grande tamanho, redondas a poligonais e com abundante citoplasma vacuolizado ou células fisalíferas (Figura 13). Entre estas células observava-se abundante material mucinoso (Figura 14).

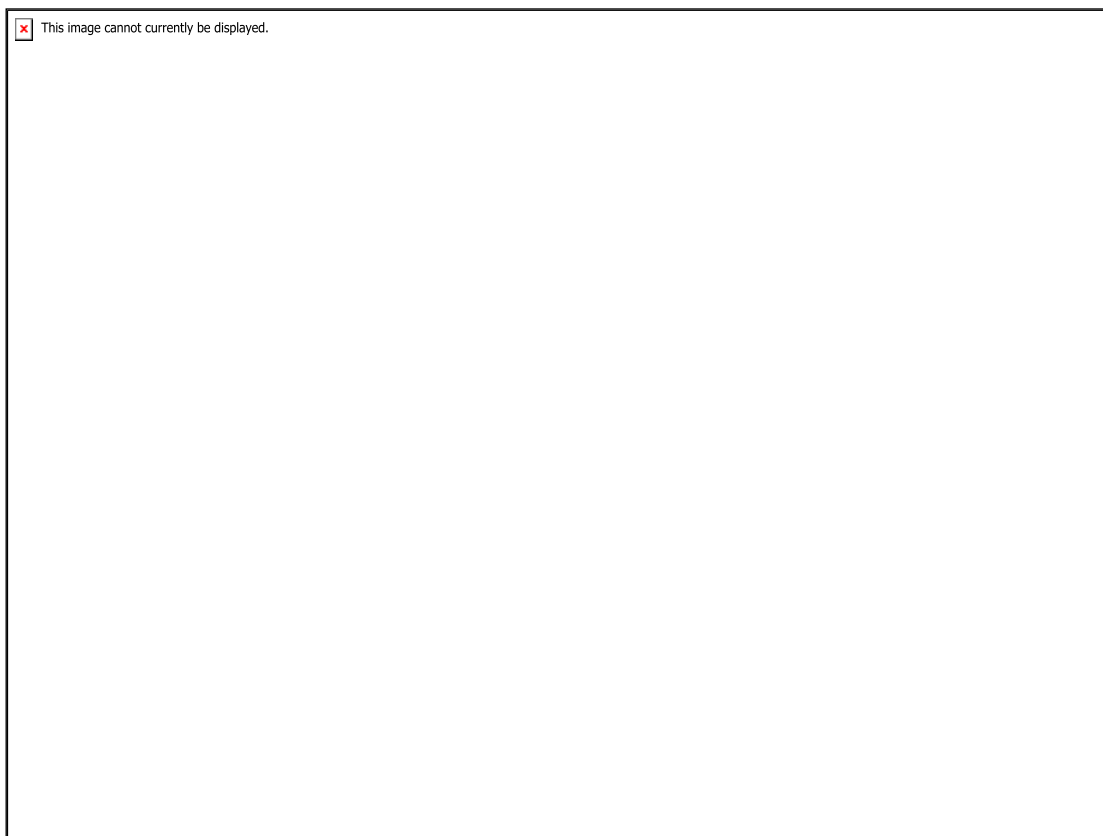


Figura 13. Cordoma – 4X, H&E. Observam-se ilhas de tecido cartilaginoso e ósseo, rodeados mais externamente por células fisalíferas.

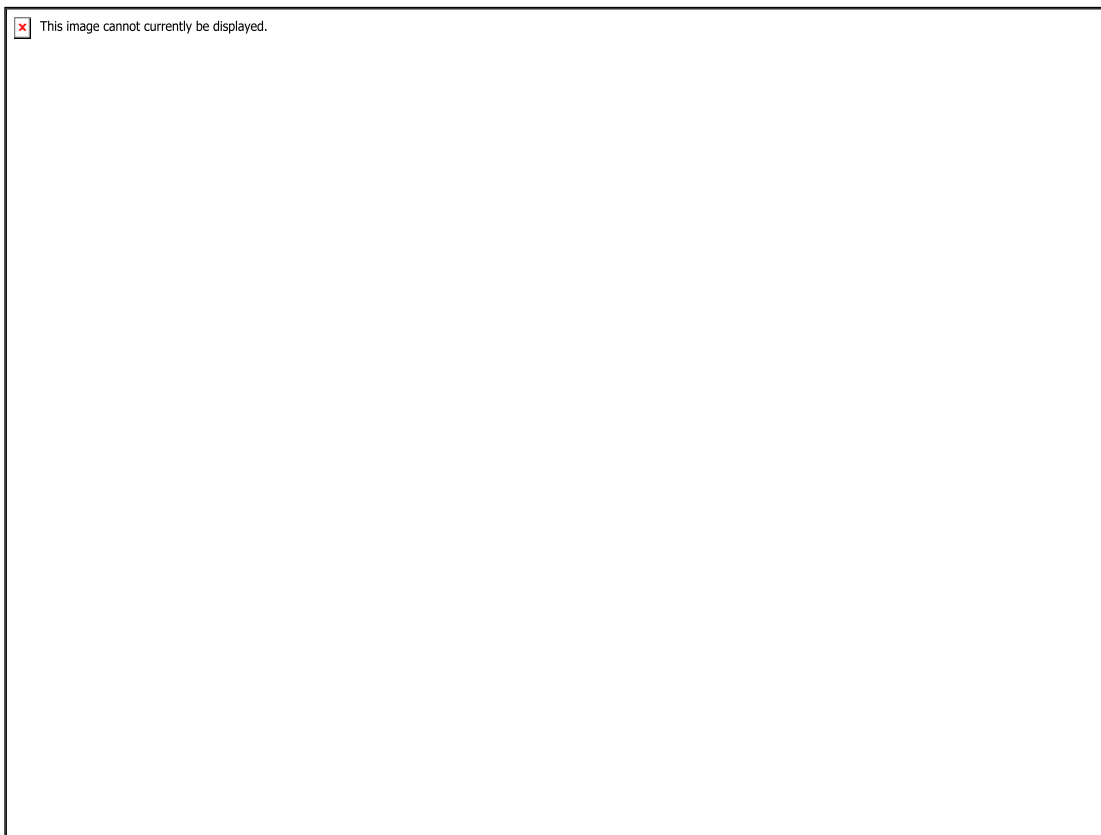


Figura 14. Cordoma – 10X, H&E. Observam-se células fisalíferas com citoplasmas vacuolizado e rodeadas de matriz mucinosa extracelular.

2.4.7 Carcinoma de células escamosas

Apenas 1 animal apresentava esta neoplasia, sendo que a sua avaliação não terá muito valor significativo. Trata-se de um caso antigo de 2004 e por isso já não foi possível recuperar a lâmina para observação e alguns dados estão em falta. Devido à ausência de historial clínico deste animal, por se tratar de um estudo retrospectivo, não se conseguiu saber se este tumor apresentou metastização ou se existiram posteriores recorrências após as excisões cirúrgicas.

2.4.7.1 Epidemiologia

Foi diagnosticado histopatologicamente 1 amostra de carcinoma de células escamosas (2,5%). Desconhecia-se a idade deste animal e tratava-se de um animal do género feminino, não esterilizada.

2.4.7.2 Aspeto Macroscópico

Macroscopicamente enviaram para biópsia 4 massas: 2 correspondentes a massas orais, 1 a um linfonodo submandibular e outra a tecido tiroideu, ambos apresentando uma dimensão maior do que o normal que, a nível cervical dificultavam a respiração ao animal.

2.4.7.3 Aspeto Microscópico

As massas orais avaliadas eram constituídas por uma proliferação neoplásica de células epiteliais, aparentemente correspondendo a epitélio de cavidade oral que apresentavam um crescimento muito invasivo do tecido subcutâneo adjacente. As células apresentavam uma elevada relação núcleo-citoplasma, núcleos de cromatina laxa com nucléolos muito evidentes, um elevado índice mitótico e algumas mitoses atípicas. Também se observava formação de pérolas de queratina.

O linfonodo submandibular estava quase na sua totalidade substituído pela mesma população neoplásica anteriormente referida assim como tecido tiroideu remitido, tratando-se então de metástases da neoplasia oral primária.

2.4.8 Hemangioma

Apenas 1 animal apresentava esta neoplasia, sendo que a sua avaliação não terá muito valor significativo. Devido à ausência de historial clínico destes animais, por se tratar de um estudo retrospectivo, não se conseguiu saber se este tumor apresentou metastização ou se existiram posteriores recorrências após a excisão cirúrgica.

2.4.8.1 Epidemiologia

Foi diagnosticado histopatologicamente 1 amostra de hemangioma cutâneo apresentando a variante cavernosa (2,5%). Tratava-se de um macho, castrado de 4 anos de idade.

2.4.8.2 Aspeto Macroscópico

O hemangioma apresentava-se como um nódulo bem definido a nível da derme de coloração vermelho escura, com cerca de 3 mm, a nível da glândula mamária M5.

2.4.8.3 Aspeto Microscópico

A massa dérmica observada consistia de uma formação nodular formada por uma proliferação neoplásica de células endoteliais que dava lugar a formação de múltiplas cavidades vasculares endotelizadas (Figura 15). As células endoteliais não apresentavam características de malignidade e no lúmen vascular observavam-se abundante quantidade de eritrócitos circulantes e presença de alguns trombos.

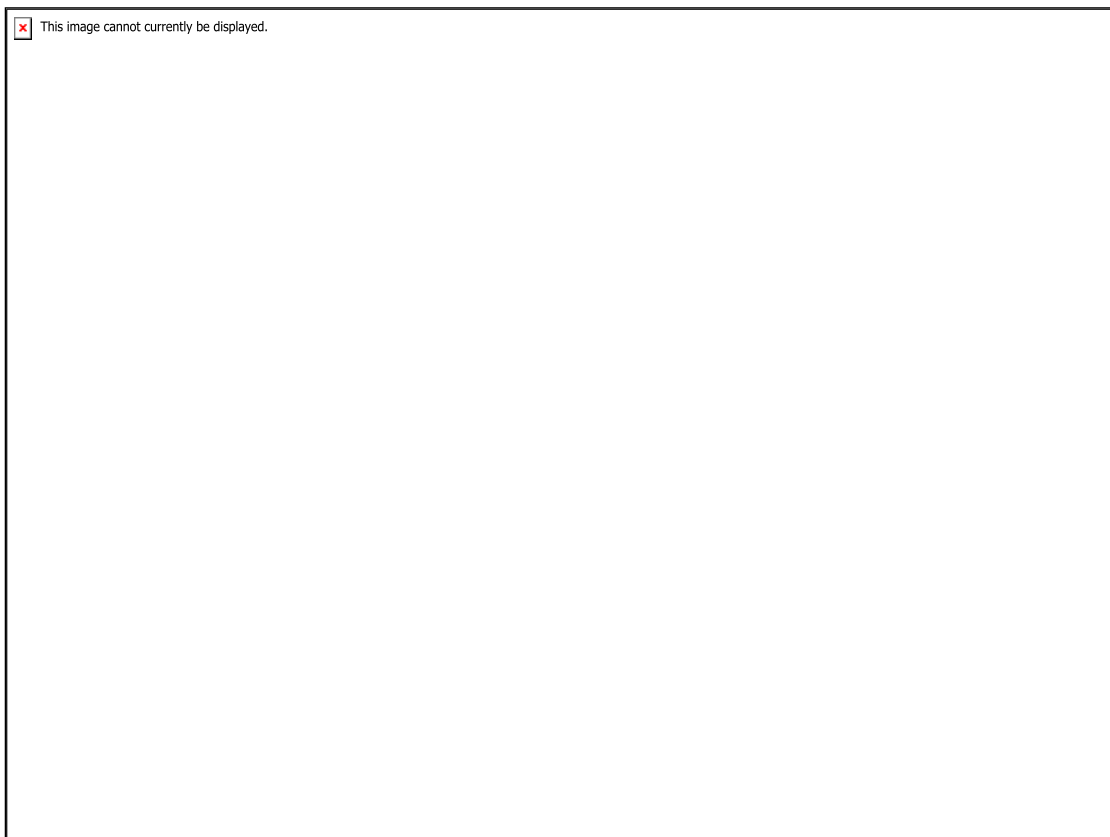


Figura 15. Hemangioma cavernoso cutâneo – 10X, H&E. Cavidades revestidas por células endoteliais bem diferenciadas, preenchidas por eritrócitos.

2.4.9 Linfoma

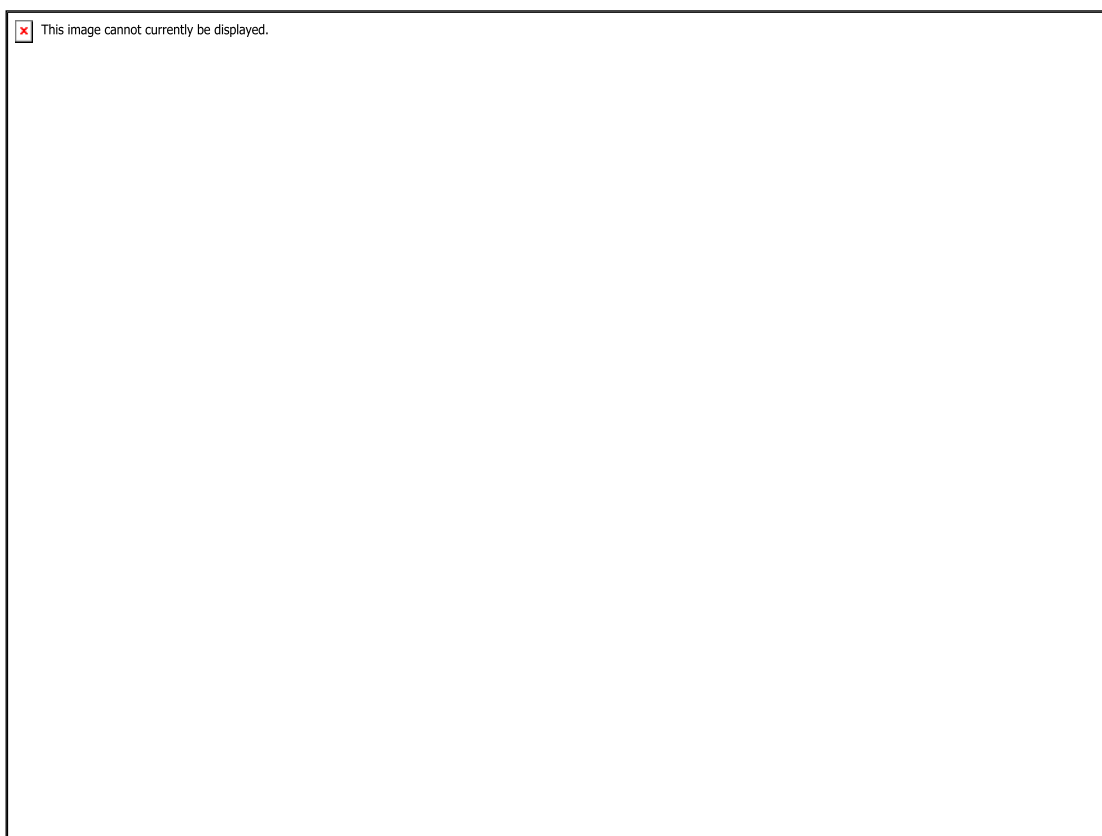
Apenas 1 animal apresentava esta neoplasia, sendo que a sua avaliação não terá muito valor significativo. Devido à ausência de historial clínico destes animais, por se tratar de um estudo retrospectivo, não se conseguiu saber se este tumor tinha origem metastática com origem em linfoma multicêntrico ou se apresentou metastização e se existiram posteriores recorrências após a excisão cirúrgica. A massa observada tinha 3 a 4 semanas de evolução e não respondia a tratamento com anti-inflamatório e antibiótico, decidindo-se biopsiar.

2.4.9.1 Epidemiologia

Foi diagnosticado histopatologicamente 1 amostra de linfoma cutâneo (2,5%). Tratava-se de um macho, castrado de 3 anos de idade.

2.4.9.2 Aspeto Macroscópico

Observava-se macroscopicamente uma massa oral, mais especificamente gengival a



nível do canino superior esquerdo com aproximadamente 1 cm de diâmetro.

2.4.9.3 Aspeto Microscópico

Observava-se microscopicamente uma proliferação sólida de células neoplásicas com características linfóides que ocupava o tecido conjuntivo subjacente ao epitélio gengival sem o invadir (Figura 16). As células neoplásicas apresentavam um marcado pleomorfismo

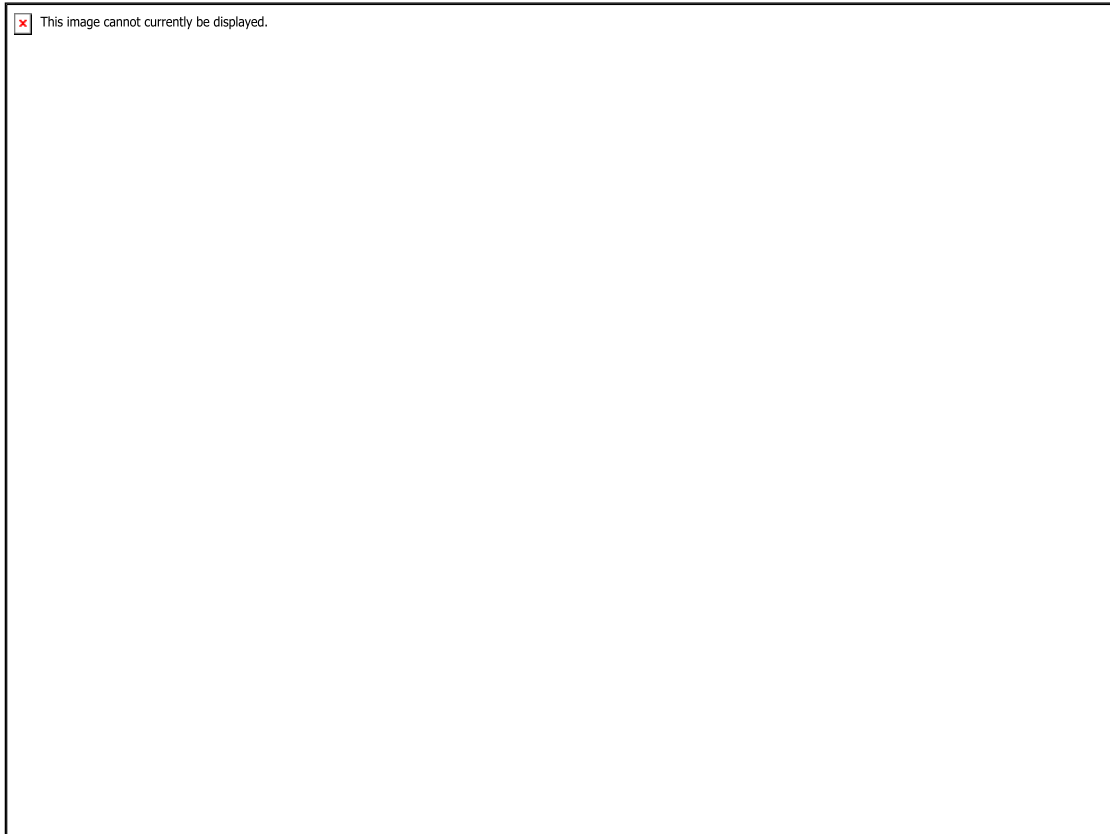


Imagem 17. Linfoma gengival – 40X, H&E. População linfoide neoplásica com pleomorfismo celular e nuclear marcado.

celular e nuclear e era possível observarem-se mais que um nucléolo em algumas células (Figura 17). O índice mitótico era de médio a baixo. A população neoplásica alcançava os limites de ressecção.

2.4.10 Sarcoma

Tratava-se de uma neoplasia com características histológicas malignas, contudo o seu crescimento expansivo e margens cirúrgicas limpas permitiam pensar em uma evolução favorável. Sensivelmente 1 ano depois falece e é realizada a sua necrópsia revelando uma causa de morte não relacionada com a neoplasia (Insulinoma e Hiperplasia adrenocortical), sendo que a neoplasia não recidivou.

2.4.10.1 Epidemiologia

Foi diagnosticado histopatologicamente 1 amostra de sarcoma (2,5%). Tratava-se de uma fêmea, esterilizada de 3 anos de idade.

2.4.10.2 Aspeto Macroscópico

Macroscopicamente observava-se um nódulo inguinal com um diâmetro aproximadamente de 1 cm, esferóide, móvel e de consistência intermédia.

2.4.10.3 Aspeto Microscópico

Microscopicamente observava-se uma massa esferóide de crescimento expansivo, delimitada por tecido adiposo de características normais (Figura 18). O crescimento tumoral era constituído por um crescimento denso de células mesenquimatosas com um padrão moderadamente angiocêntrico. As células eram alargadas, com abundante citoplasma marcadamente eosinófilo, sem estriações transversais e de bordos difusos. Os núcleos eram marcadamente pleomórficos e apresentavam anisocariose com presença de megacariose. Os seus nucléolos eram evidentes e por vezes múltiplos (Figura 19). O índice mitótico era de médio a baixo. Não se procedeu à IHQ para diferenciar este sarcoma, devido



Figura 18. Sarcoma – 10X, H&E. Comportamento expansivo e delimitado por tecido adiposo. a apenas ter sido feito um estudo histopatológico puramente por interesse académico.

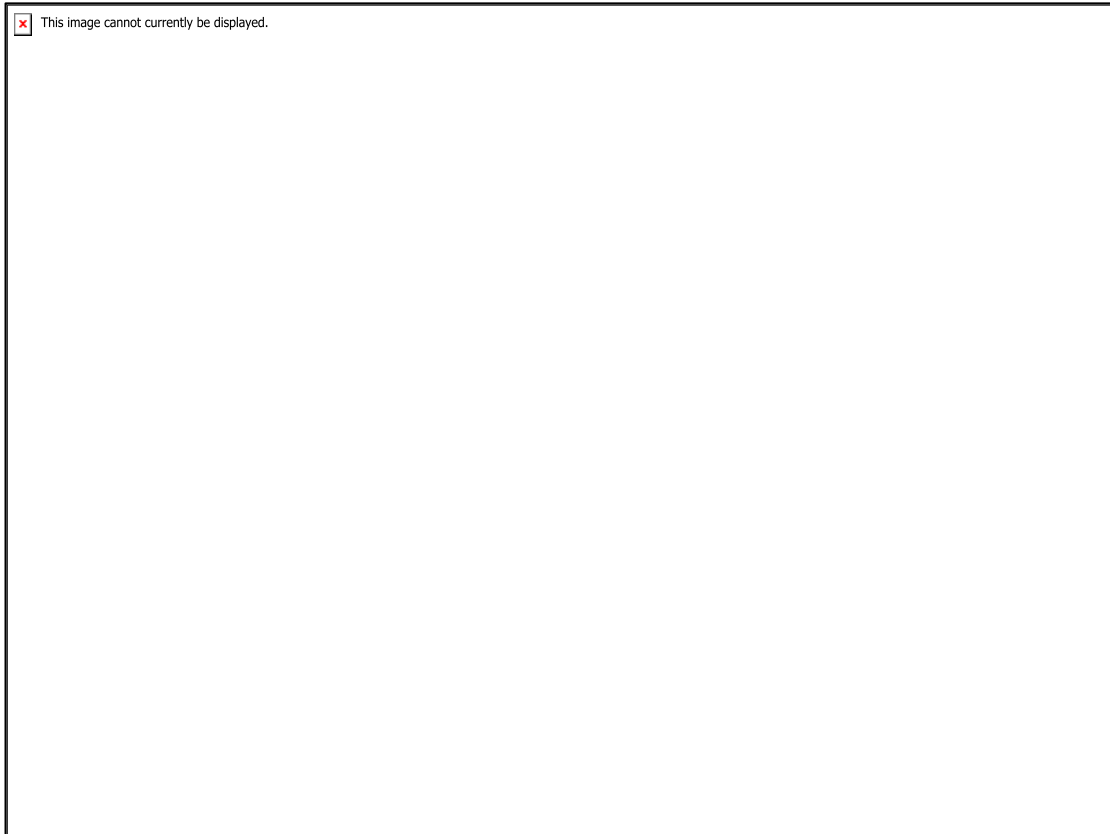


Figura 19. Sarcoma – 20X, H&E. Núcleos pleomórficos com múltiplos nucléolos visíveis.

2.4.11 Carcinoma adrenocortical (Metástase cutânea)

Tratava-se de um animal que deu entrada com um quadro de apatia e hematoquézia. Procedeu-se a uma adrenalectomia da adrenal esquerda por estar muito aumentada, assim como esplenectomia devido a presença de nódulos esplénicos e pancreatectomia parcial. Realizou-se, devido à observação de múltiplos nódulos, uma multi-biópsia de glândula adrenal, nódulos esplénicos, fígado e de um nódulo cutâneo, com o diagnóstico de carcinoma adrenocortical e metástases em pele, pâncreas e fígado. Três dias após a cirurgia o animal apresentava um quiloabdómen e posteriormente quilotórax, decidindo-se eutanasiar. A necrópsia revelou um cistadenoma biliar e presença de quiloabdómen e quilotórax de origem desconhecida.

2.4.11.1 Epidemiologia

Foi diagnosticado histopatologicamente 1 amostra metastática cutânea de um carcinoma adrenocortical (2,5%). Tratava-se de um macho, inteiro de 7 anos de idade.

2.4.11.2 Aspeto Macroscópico

Macroscopicamente o nódulo observava-se a nível da extremidade posterior direita com cerca de 1 cm de diâmetro e de consistência intermédia.

2.4.11.3 Aspeto Microscópico

Microscopicamente a metástase cutânea observava-se como uma proliferação neoplásica epitelial, nodular, não encapsulada, com comportamento infiltrativo a nível da derme e epiderme. As células neoplásicas organizavam-se em ninhos de pequena dimensão, delimitados por uma escassa camada de tecido fibrovascular (Figura 20). As células neoplásicas tinham bordos citoplasmáticos bem delimitados, com abundante quantidade de citoplasma eosinófilo pálido, micro-vacuolizado. O núcleo era redondo, central, com cromatina em ponteados finos e um ou mais nucléolos evidentes. O pleomorfismo celular era moderado e o índice mitótico baixo (<1 mitose/40X) (Figura 21). A neoplasia

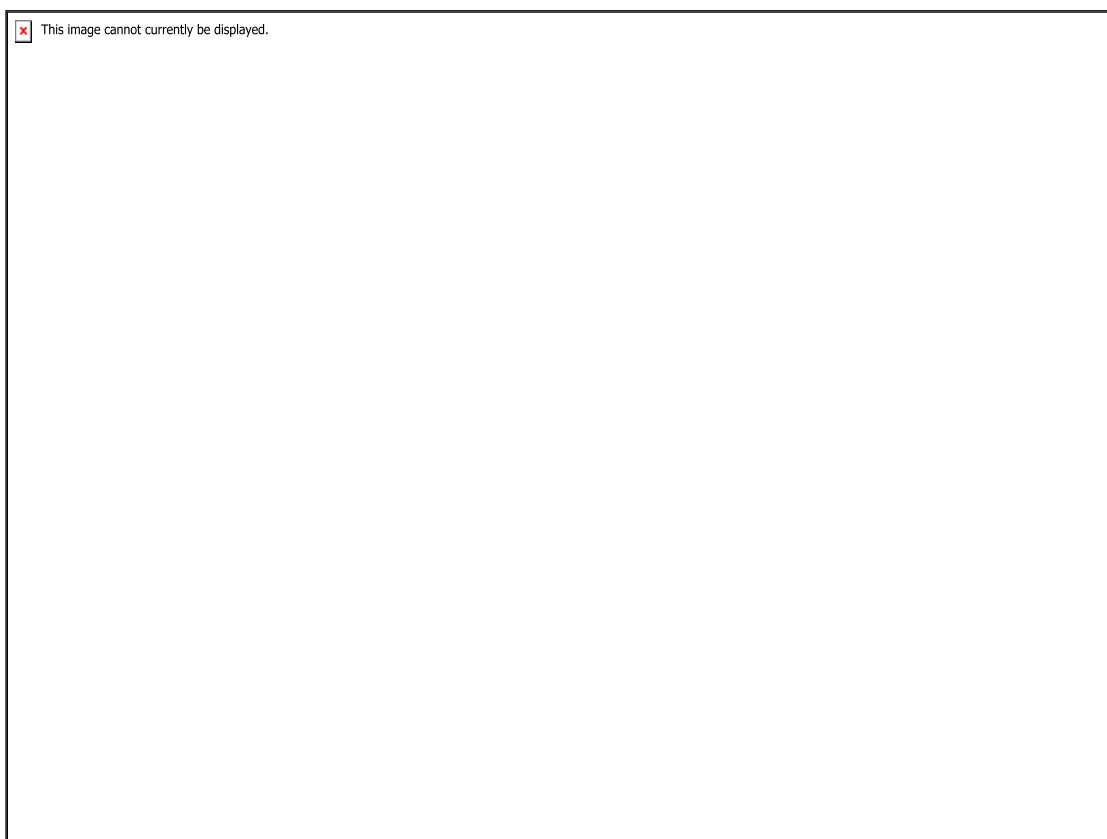


Figura 20. Metástase cutânea de Carcinoma adrenal cortical – 10X, H&E. Proliferação infiltrativa de uma população celular epitelial a nível da derme profunda.

primária e as restantes metástases apresentavam as mesmas características histológicas.

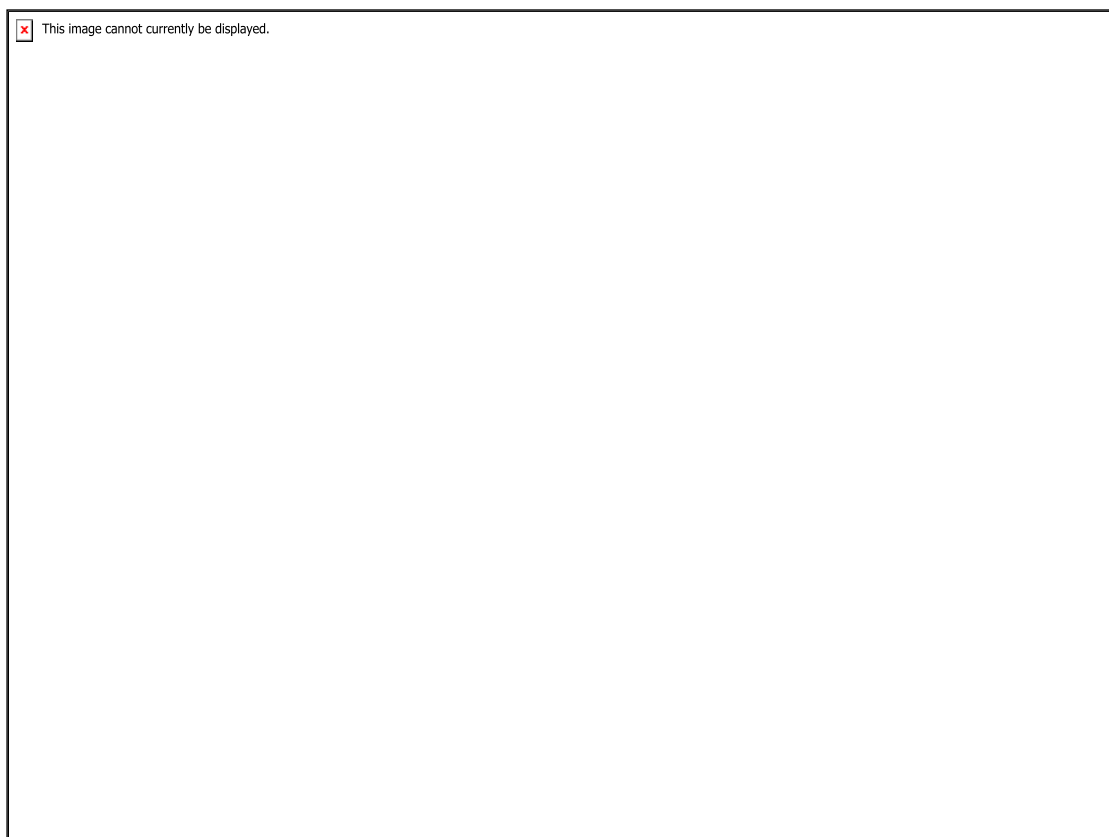


Figura 21. Metástase cutânea de Carcinoma adrenal cortical – 10X, H&E. População celular neoplásica epitelial.

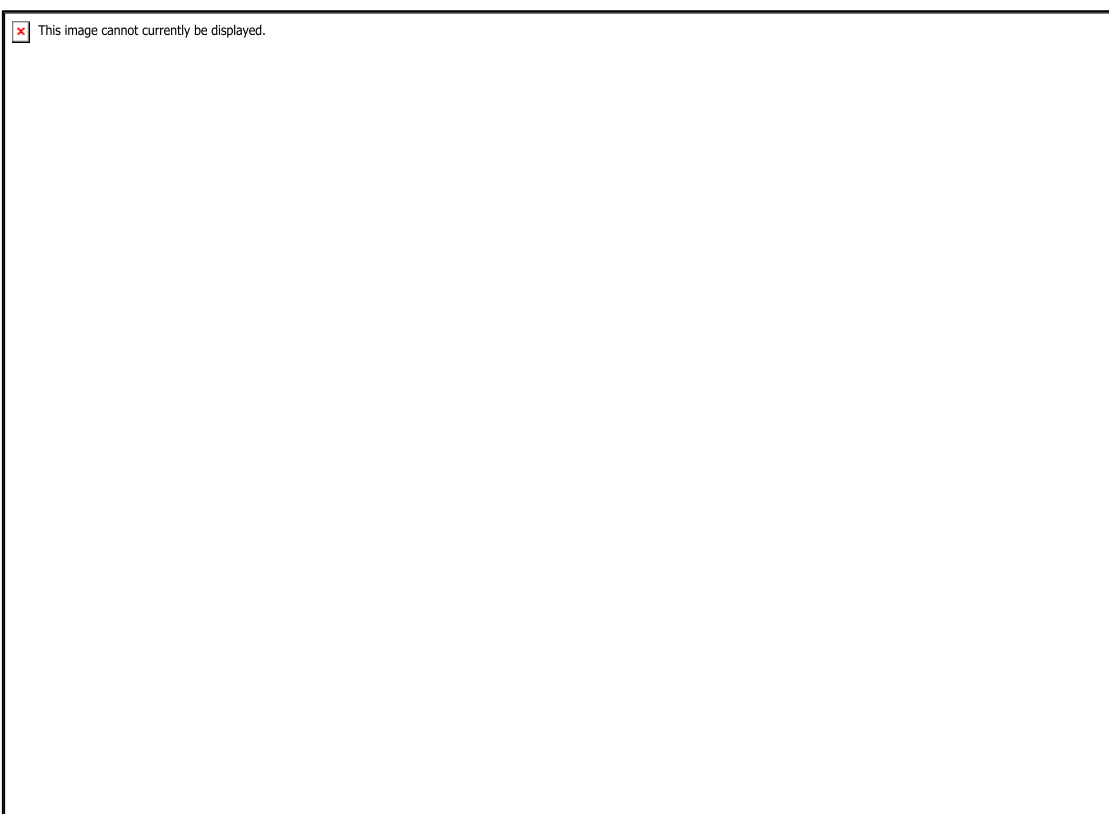


Figura 22. Metástase cutânea de Carcinoma adrenal cortical – 40X, Papanicolaou negativo. Observamos que o epitélio folicular marca positivamente, mas a população neoplásica é negativa à IHQ. População moderadamente pleomórfica e com nucléolos visíveis.

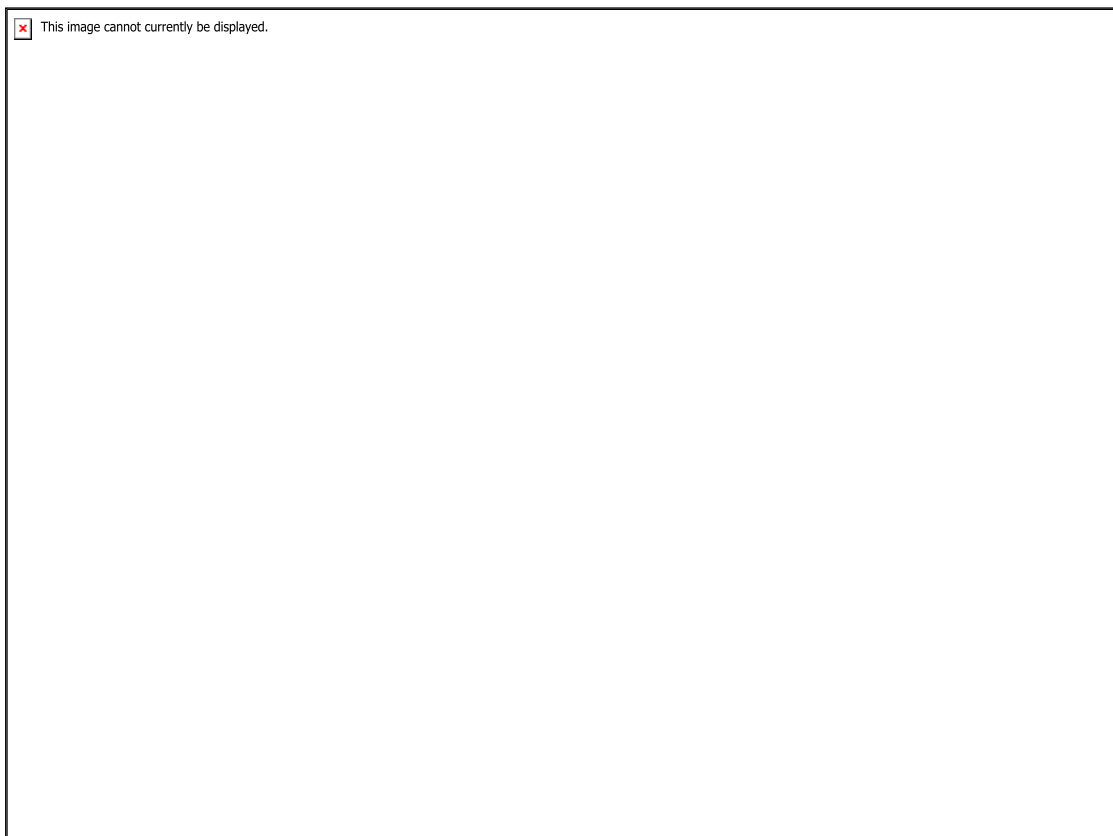


Figura 23. Metástase cutânea de Carcinoma adrenal cortical – 10X, PAS negativo.

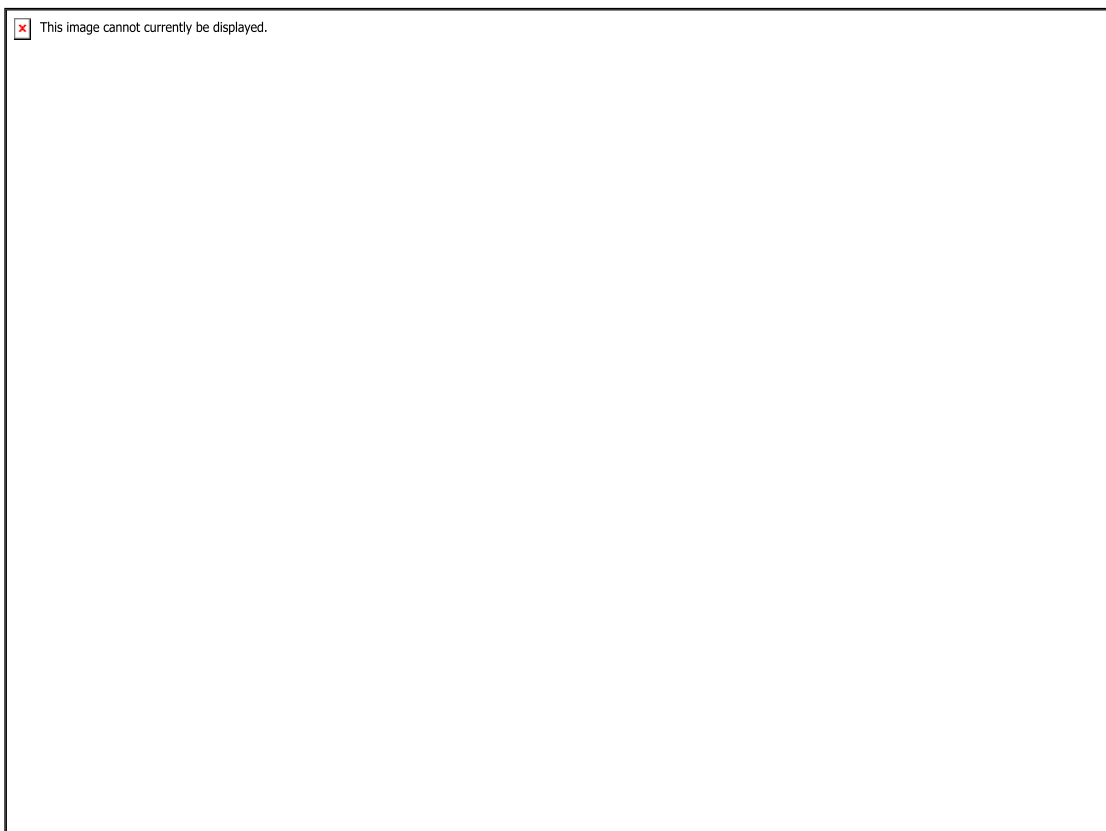


Figura 24. Metástase cutânea de Carcinoma adrenal cortical – 20X, AT negativo. Não se observam grânulos metacromáticos intracitoplasmáticos nas células neoplásicas.

Procedeu-se à execução de uma coloração com o PAS, a qual foi negativa (Figura 23); e uma coloração com o AT ao qual não se observaram grânulos intracitoplasmáticos nas células tumorais (Figura 24); assim como uma Pancitoqueratina (AE1/AE3) que também foi negativa (Figura 22), descartando grande parte dos tumores epiteliais, mas não descartando a metástase do carcinoma adrenal descrito já que estes tumores são negativos a Pancitoqueratina.

O tumor adrenal primário e as metástases em baço, pâncreas e fígado apresentavam proliferação com características histológicas idênticas ao acima descrito, sendo que o diagnóstico foi feito primariamente devido as múltiplas metástases observadas.

3 DISCUSSÃO

Num período de 9 anos foram registados na base de dados do SDPV-UAB 126 casos de neoplasias sendo 31,7% destas neoplasias, neoplasias tegumentares. Sendo esta uma percentagem mais elevada que a referida pela bibliografia de 12,9 a 18% (Williams & Weiss, 2003; Li & Fox, 1998). Sendo que a dimensão da amostra desta dissertação é relativamente reduzida e este valor poderá não ser representativo da percentagem real.

A idade dos animais analisados coincidia com o referido na bibliografia que refere a ocorrência de neoplasias desde os primeiros meses de idade até uma idade geriátrica com um pico de ocorrência entre os 4 e 7 anos de idade (Li & Fox, 1998) que também se verificou neste estudo, sendo que a idade média eram os 5,6 anos.

A nível de predisposições de género esta dissertação aferiu que existe, de facto, uma maior incidência de neoplasias em animais castrados ou esterilizados quando em comparação com os animais inteiros, sendo que o número de amostras obtidas de fêmeas castradas é equivalente ao de número de machos castrados, sendo que aparentemente não haverá predisposição de género, mas sim de estado reprodutivo como um dos autores refere (Li & Fox, 1998). Contudo, isto poder-se-á relacionar com o facto de a maioria destes animais serem castrados ou esterilizados.

A prevalência de tumores de natureza maligna era muito elevada em relação à percentagem referida bibliograficamente de 28% (Williams B., 2010), sendo que 27 das 40 amostras (67,5%) pertenciam a neoplasia consideradas malignas. Observou-se ainda que em 10% dos casos os animais apresentavam tumores múltiplos, quer no caso dos Mastocitomas cutâneos múltiplos ou no caso de um dos animais que simultâneo apresentava também um Insulinoma. Isto vai de encontro ao referido a nível bibliográfico que refere que de 12 a 20% apresenta tumores múltiplos e que sobretudo Insulinomas, por

serem um tumor de alta incidência nesta espécie, são observados comumente de forma concorrente no mesmo animal sem que haja uma etiopatogenia em comum no seu desenvolvimento simultâneo (Williams & Weiss, 2003).

A neoplasia mais observada neste estudo foram os mastocitomas, prefazendo 42,5% de todas as amostras de neoplasias tegumentares, sendo um valor ligeiramente mais elevado que os valores referidos bibliograficamente de 16 a 30%; seguido das neoplasias glandulares sebáceas e apócrinas que em algumas referências bibliográficas atingem valores tão altos como 58% das neoplasias de pele (Parker & Picut, 1993), sendo que se deverá ter em conta que estes estudos utilizavam a classificação antiga e generalista de neoplasias de células basais, que englobava quer neoplasias de células basais, quer apócrinas ou foliculares e que ainda, de forma errônea, englobava também as neoplasias de origem sebácea nesta mesma categoria. Combinando as percentagens observadas nesta dissertação referentes a estas diferentes neoplasias, sendo 15% referentes a neoplasias de glândulas apócrinas e outros 15% a neoplasias de glândulas sebáceas, chegamos à percentagem de 30% aproximando-se mais à percentagem referida por Parker & Picut. Não sendo, contudo, esta uma avaliação real e correcta da prevalência destas neoplasias por parte destes autores.

Estes 2 tipos de tumores (MCT's e tumores glandulares) foram os tumores de pele mais comumente observados em furões e está de acordo com o que a bibliografia refere de forma geral. Os restantes tumores observados para esta dissertação, em menor quantidade (Fibrossarcomas, Hemangiomas, Piloleiomiomas e Cordomas) são igualmente referidos na bibliografia como sendo tumores relativamente comuns em furões. Não se encontraram dados relativamente à pele ser um local comum para a metastização de um carcinoma do córtex adrenal.

Os mastocitomas apresentavam na sua grande maioria um comportamento de baixa malignidade e eram de características macroscópicas e microscópicas semelhantes às observadas nas restantes espécies, particularmente mastocitomas felinos, sendo que se observou um caso de variante histiocítica à semelhança do que se observa em gatos. Estes mastocitomas foram submetidos na sua totalidade a uma coloração de AT e a *c-kit* e os resultados obtidos, de acordo com o estudo desenvolvido pela UAB (Vilalta et al., 2016), revelaram que o *c-kit* marcava a totalidade (100%) destes tumores enquanto o AT só em 43,7% obteve positividade, sugerindo que *c-kit* é um marcador IHQ válido nesta espécie. Ao contrário do que a bibliografia refere não se notou nenhuma predisposição de local de aparecimento destas neoplasias.

As neoplasias de glândulas sebáceas localizavam-se sobretudo em locais referidos como comuns, como o pescoço, membros e escápulas. Apresentavam características macroscópicas e microscópicas semelhantes às descritas na bibliografia e tal como descrito, a grande percentagem destas neoplasias foi observada em fêmeas (83%), a bibliografia refere 70%. Não eram pigmentados nem possuíam centros quísticos como observado em cães e gatos. Eram na sua grande maioria tumores benignos e um caso de carcinoma das glândulas sebáceas.

Os piloleiomiomas apresentavam características semelhantes às descritas bibliograficamente, sendo que uma das amostras não referia o local do tumor e a outra referia uma localização anatómica descrita como comum, a nível do pescoço (Williams, 2010). Nesta neoplasia verificou-se ainda que ocorrem normalmente a uma idade mais jovem que a média (3 anos) sendo que a amostra reduzida poderá não ser representativa.

Os fibrossarcomas observados localizavam-se em locais comuns de injeções em furões, sendo que microscopicamente não se observavam os agregados linfoplasmocitários na periferia da neoplasia como descrito em FSV's. Um dos tumores apresentava um centro quístico, mas este consistia de uma zona focal de necrose. Sendo impossível relacionar o historial vacinal destes animais com as neoplasias observadas e sendo que a amostra é reduzida, não se podem tirar conclusões.

Os cordomas observaram-se na sua totalidade em machos contrariando Dunn & Harris que referiam uma grande predisposição para o sexo feminino nesta neoplasia e estando mais de acordo com Williams que não referia predisposição de género. A amostra reduzida não permite, contudo, tirar conclusões claras. As suas características macroscópicas e microscópicas eram semelhantes as descritas na bibliografia.

O carcinoma de células escamosas localizado a nível oral era semelhante aos carcinomas orais descritos na bibliografia, sendo que um factor interessante seria saber a coloração da pelagem e epitélios deste animal, sendo que em gatos outras causas de carcinomas orais incluem a dieta do animal (alimento húmido enlatado), o uso de coleiras anti-pulgas e o facto de o animal ser exposto a fumo de tabaco ou outros fumos (Bertone & Snyder, 2003). Contudo este tipo de informações não estava disponível.

O Sarcoma indiferenciado apesar de apresentar características altas de malignidade quando extirpado com margens limpas no período de um ano não recidivou.

O Hemangioma e o Linfoma apresentavam características macroscópicas e microscópicas semelhantes às restantes espécies, como referido bibliograficamente (Parker

& Picut, 1993; Williams & Weiss, 2003), sendo que não foi feito IHQ ao linfoma nem ao Sarcoma, por se ter realizado a biopsia puramente por interesse académico.

4 CONCLUSÃO

Em suma, a prevalência de neoplasias cutâneas mais elevada em relação a bibliografia pode em parte dever-se a localização geográfica mediterrânica onde a exposição solar poderá ser um factor desencadeante assim como práticas de maneiro reprodutivo e alimentar dos furões, contudo tendo em conta a dimensão da amostra também é possível não se tratar de uma prevalência real. Não se observou predileção de género embora se observassem maiores prevalência em fêmeas e machos esterilizados e castrados, respetivamente. As prevalências de neoplasias observadas coincidiam de forma geral com as descritas a nível bibliográfico, apenas se denotando uma maior prevalência de mastocitomas que o descrito.

5 BIBLIOGRAFIA

- Amersbach M., DeLay J, Smith DA, Taylor WM, Bienzle D (2008). Laboratory Findings, Histopathology, and Immunophenotype of Lymphoma in Domestic Ferrets. *Vet Pathol* 45:663-673;
- Antinoff N, Hahn K. (2004): Ferret oncology: disease, diagnostics, and therapeutics. *Vet Clin Exot Anim.*; 7:579–625.
- Bertone E., Snyder L., Moore A. (2003) Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. *J Vet Intern Med* 17:557-562.
- Besch-Williford, C. (1987) Biology and medicine of the ferret. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 17:1155-1183;
- Bostock D. (1986) Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *British Veterinary Journal* 142: 1–19.
- Brown, C.; Chalmers, S. (1990) Diffuse cutaneous mastocytosis in a cat. *Vet Pathol.* 27(5): 366-369;
- Brown N., Patnaik A., MacEwen EG (1985). Canine hemangiosarcoma: Retrospective analysis of 104 cases. *J Am Vet Med Assoc*; 186:56-58
- Coleman L., Erdman S., Schrenzel M., Fox JG (1998). Immunophenotypic characterization of lymphomas from the mediastinum of young ferrets. *Am J Vet Res*;59(10):1281–6;
- Dunn, D.G., Harris, R.K., Meis, J.M., and Sweet, D.E. (1991) A histomorphological and immunohistochemical study of chordomas in twenty ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 28:467-473;
- Eatwell, K. (2004): Two unusual tumors in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Small Anim. Pract.* 45: 454–459
- Erdman S., Kanki P., Moore F., Brown S., Kawasaki T., Mikule K., Travers K., Badylak S., Fox J. (1996): Clusters of lymphoma in ferrets. *Cancer Investigation*, Volume 14(3): 225-230;
- Forcelledo, M. (2004): Determinación inmunohistoquímica de CD117/c-kit en el GIST (tumor estromal gastrointestinal) *Oncología*, 27(4):242-245;
- Foster, A., Evans, E., Kerlin, R., Vail, D. (1997), Cutaneous T-Cell Lymphoma With Sézary Syndrome in a Dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 26: 188–192;

- Fox J., Marini R. (2014): *Biology and Diseases of the Ferret*, 3ª Edição. John Wiley & Sons;
- Fox L., Rosenthal R., Twedt D. (1990): Plasma histamine and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 4: 242–6;
- Fudge A. (2000): Ferret hematology. In: Fudge AM, editor. *Laboratory medicine avian and exotic pets*. Philadelphia: WB Saunders: 269–7;
- Galli, S., Tsai, M., Wershil, B. (1993): The c-kit Receptor, Stem Cell Factor, and Mast Cells. *American Journal of Pathology*, 4:142
- Gleixner K., Rebuzzi L, Mayerhofer M et al. (2007): Synergistic antiproliferative effects of KIT tyrosine kinase inhibitors on neoplastic canine mast cells. *Experimental Hematology*. 35: 1510–21.
- Gulledge, L., Boos, D. (1997): Cutaneous and visceral mast cell tumors in a cat. *Feline Pract*. 25(1):13-15;
- Graham J., Roberts R., Wilson G., Boyd K. (2001): Perianal apocrine gland adenocarcinoma in a ferret. *Comp Cont Educ Prac Vet Small Anim.*; 23:359–362.
- Gross, T., Ihrke, P., Walder, E., Affolter, V. (2005) *Skin Diseases of the Cat and Dog*, 2ª Edição. Blackwell
- Goldschmidt, M., Shofer, F. (1992): *Skin Tumors of the Cat and Dog*, 1ª Edição: 231-251. PERGAMON PRESS.
- Hadlow J. (1985): Carcinomas of the anal sac glands in ranch mink. *Vet Pathol* 22:206.
- Hammer A., Couto C. (1992): Diagnosing and treating canine hemangiosarcoma. *Vet Med*; 87: 188- 192.
- Hendrick M., Mahaffrey E., Moore F., Vos J., Walder E. (1998): *Histological Classification of Mesenchymal Tumors of Skin and Soft Tissues of Domestic Animals*. World Health Organization Collaborating Center, Armed Forces Institute of Pathology & American Registry of Pathology, Washington, DC.
- Hillyer E., Quesenberry, K., (1997): *Ferrets, Rabbits and Rodents, Clinical Medicine and Surgery*. W.B. Saunders Company, USA.
- Hottendorf G., Nielsen S. (1967): Pathologic survey of 300 extirpated canine mastocytomas. *Zentralbl Veterinarmed Reihe A* 14:272-281, 1967

- Iwata N., et al. (2000): Canine extracutaneous mast-cell tumours consisting of connective tissue mast cells. *J Comp Pathol* 123:306-310.
- Junqueira L., Carneiro J., (2008): *Histologia Básica*. 11.ed. Editora Guanabara Koogan;
- Karamanou M., Psaltopoulou T., Tsoucalas G., Androutsos G. (2014): Baron Jean-Louis Alibert (1768-1837) and the first description of mycosis fungoides *J BUON*, 19(2):585-8.
- Klaus-Dieter, H. (2014) Assessing the physiological and pathological functions of mast cells by the use of novel mouse models. Fakultät für Biologie der Ludwig-Maximilians, Universität München
- Kiupel, M., et al. (2010) Proposal of a 2-Tier Histologic Grading System for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors to More Accurately Predict Biological Behavior. SAGE.
- Krishna M (2010).Diagnosis of Metastatic Neoplasms - An Immunohistochemical Approach.*Arch Pathol Lab Med* Vol 134;
- Kumar, V., Abbas, A., Aster, J. (2015) *Robbins and Contran Pathologic Basis of Disease* (9ª Edição). ELSEVIER.
- Lee, M., Jee, K., Ro, J.,Lee, D., Choi, J., Moon, K., Koh, J. (2004) Proximal-type epithelioid sarcoma: case report and result of comparative genomic hybridization.*J Cutan Pathol*: 31(1):67-71.
- Lemarie R., Lemarie S., Hedlund C. (1995) Mast-cell tumors – clinical management. *Compendium Continuing Education for the Practicing Veterinarian*; 17: 1085–101.
- Lepri E, Ricci G, Leonardi L, Sforza M, Mechelli L (2003): Diagnostic and prognostic features of feline cutaneous mast cell tumors: a retrospective analysis of 40 cases. *Vet Res Commun* 27(Suppl 1):707–709.
- Lewington, J.(2007): General neoplasia: 318–345. Em: *Ferret Husbandry, Medicine and Surgery*. 2ª ed., Saunders, Philadelphia.
- Li X., Fox J., Erdman S. (1995): Multiple splenic myelolipomas in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Lab Anim Sci* 1996; 46:101. 23. Li X, Fox J, Erdman SE, et al: Cutaneous lymphoma in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol*; 32:55-56
- Li, X., Fox, J., Erdman, S., Aspros, D., (1995.)Cutaneous lymphoma in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol*. 32, 55–56.
- Li X, Fox J., Padrid P. (1998): Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212:1402-1406;

- London C., Galli S., Yuuki T, Hu Z-Q, Helfand S., Geissler E.. (1999) Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. *Experimental Hematology* 27: 689–97;
- Macy D. (1985) Canine mast cell tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 15: 783–803;
- Martin A., Irizarry-Rovira A., Bevier D., Glickman L., Hullinger R. (2007): Histology of ferret skin: preweaning to adulthood. *Vet Derm* 18(6): 401-411;
- Matsuura S., Ishii T, Endo M, Takahashi Y, Setsu N, Yamamoto H, Tamiya S, Iwamoto Y, Oda Y. (2013): Epithelial and cartilaginous differentiation in clear cell chondrosarcoma. *Hum Pathol.* 44(2):237-43;
- McMartin, DN, Gruhn RF (1977) Sebaceous carcinoma in a horse. *Vet Pathol* 14:532-534;
- Meuten D. et al. (2002): *Tumors in Domestic Animals*, 4ª Edição, Iowa State Press.
- Mikaelian I, Garner M. (2002): Solitary dermal leiomyosarcomas in 12 ferrets. *J Vet Diagn Invest* 14:262–265.
- Miller M. et al. (1991): Cutaneous neoplasia in 340 cats. *Vet Pathol* 28:389–395;
- Miwa Y. et al (2008): Neoplastic Diseases in Ferrets in Japan: A Questionnaire Study for 2000 to 2005. *J Vet Med Sci.* 71(4):397-402;
- Munday J., Stedman N., Richey L. (2003) Histology and immunohistochemistry of seven ferret vaccination-site fibrosarcomas. *Vet Pathol* 40(3):288–93.
- Nelson R., Couto G. (2014): *Medicina Interna dos Pequenos Animais*, 5a Edição, Elsevier.
- Nielsen S. (1952): Clinical aspects of mastocytoma in dogs. Frequency, regional involvement, metastasis, recurrence and differential clinical and pathological diagnosis. In: *Proceed Eighty-ninth Annual Meet of the AVMA*: 212-217
- Noviana D, Mamba K, Makimura S, Horii (2004): Distribution, histochemical and enzyme histochemical characterization of mast cells in dogs. *J Mol Histol* 35:123-132.
- Orcutt C. (1997): Dermatologic diseases of the ferret. Em: Hillyer E., Quesenberry K.: *Ferrets, Rabbits and Rodents, Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia, PA: WB Saunders:115–125;
- Osborne, C. (1974): General principles of biopsy. *Vet Clin North Am* 4(2): 213-32;

- Parker, G., Picut, C. (1993) Histopathologic features and post-surgical sequelae of 57 cutaneous neoplasms in ferrets (*Mustela putorius furo* L.). *Vet Pathol* 30:499-504;
- Patnaik A., Ehler W., MacEwen(1984) Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol* 21:469-474;
- Pelmus M., Guillou L., Hostein I., Sierankowski G., Lussan C., Coindre J. (2002): Monophasic fibrous and poorly differentiated synovial sarcoma: immunohistochemical reassessment of 60 t(X;18)(SYT-SSX)-positive cases. *Am J Surg Pathol* 11:1434-40.
- Perman et al., (1974): Lymph Node Biopsy. *Vet Clin North Am* 4(2):281-91;
- Pinches et al., (2008): What is your diagnosis? Preputial mass in a ferret. *Vet Clin Pathol* 37(4): 443–446;
- Pryer N., Lee L., Zadovaskaya R *et al.*(2003) Proof of target for SU11654. Inhibition of KIT phosphorylation in canine mast cell tumors. *Clinical Cancer Research*, 9: 5729–34
- Qiu F., Ray P., Brown K, Barker P., Jhanwar S, Ruddle F., Besmer P (1988) Primary structure of c-kit: relationship with the CSF-1/PDGF receptor kinase family—oncogenic activation of v-kit involves deletion of extracellular domain and C terminus. *Eur Mol Biol Organ J* 7:1003– 1011
- Ramos-Vara JA (2005). Technical Aspects of Immunohistochemistry. *Vet Pathol* 42 (4): 405–426.
- Rabanal R, Ferrer L. Mast cell tumors: from the molecular biology to the clinic. In: *Proceedings ISVD Meeting, Nice*. 11–26
- Razin,E., et al. (1984) Interleukin 3: A Differentiation And Growth Factor For The Mouse Mast Cell That Contains Chondroitin Sulfate E Proteoglycan, *The Journal of Immunology*, 132(3)
- Richardson,R.; Rebar,A. (1978): Collection techniques in veterinary cytology. Em: Rebar, A., Editor. *Handbook of veterinary cytology*: 2-14.
- Rickman B., Craig L., Goldschmidt M. (2001): Piloleiomyosarcoma in seven ferrets. *Vet Pathol* 38:710–711
- Ríos, A. (2008) Mastocitoma canino y felino. *Clin. Vet. Peq. Anim*, 28(2):135-142.
- Rosenbaum M., Affolter V., Usborne A., Beeber N. (1996): Cutaneous epitheliotropic lymphoma in a ferret. *JAMA*;209(8):1441–4.

- Rosenthal, K. (1994) Ferrets. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 24:1-23;
- Sabattini S., Guadagni M., Gentilini F., Turba M., Capitani O., and Bettini G. (2013): Prognostic Significance of Kit Receptor Tyrosine Kinase Dysregulations in Feline Cutaneous Mast Cell Tumors *Vet Pathol* 50(5) 797-805
- Schultheiss P. (2004): A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals *J Vet Diagn Invest* 16:522–526
- Schwartz (2006) Analysis of MC_T and MC_{TC} mast cells in tissue. The human mast cell. In: *Mast Cells: Methods and Protocols*, ed. Krischnaswamy G, Chi DS, pp. 53-62. New Jersey, USA, Humana Press Inc.
- Scott D., Miller W., Griffin C. (2001): *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 6th ed., pp.1275-1279. WB Saunders Company;
- Scott M., Stockham S. (2003): *Basophils and Mast Cells*, 5th edn. Philadelphia, PA: Lippincott
- Shelly SM. Cutaneous lesions. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 33: 1–46.
- Seawright, A., Grono L. (1964) Malignant mast cell tumor in a cat with perforating duodenal ulcer. *J Pathol Bacteriol.* 87:107-111.
- Simoes J., Schoning P. (1994) Canine mast cell tumors: a comparison of staining techniques. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 1994; 6: 458–65.
- Thamm DH, Vail DM. (2007) Mast cell tumors. In: *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, ed. Withrow SJ, Vail DM, 4th edn. St Louis, MO: Saunders Elsevier: 402–24.
- Valli, V., Jacobs, R., Parodi, A., Vernau, W., Moore, P. (2002) *Histological Classification of Hematopoietic Tumors of Domestic Animals, Volume VIII* (2ª Edição, p. 47). Armed Forces Institute of Pathology.
- Vannevel, J. (1999): Unusual presentation of hemangiosarcoma in a ferret. *Can Vet J* 40:808
- Vilalta, L., et al. (2016): Clinical, Cytological, Histological and Immunohistochemical Features of Cutaneous Mast Cell Tumours in Ferrets (*Mustela putorius furo*). *J. Comp. Path.* 2016, Vol.-, 1-10.

- Walls AF, Jones DB, Williams JH, et al.: 1990, Immunohistochemical identification of mast cells in formaldehyde-fixed tissue using monoclonal antibodies specific for tryptase. *J Pathol* 162:119-126.
- Webster, J., et al. (2006) The Role of c-KIT in Tumorigenesis: Evaluation in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Neoplasia*, 8(2):104–111.
- WelleM., Bley C., Howard J., Rufenacht S. (2008): Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment *Veterinary Dermatology*: 19(6):321–339.
- Wilcock, P., Yager J., Zink, M. (1986): The Morphology And Behavior Of Feline Cutaneous Mastocytomas. *Vet. Pathol.* 23:320-324
- Williams, B., (2010) Pathology of the Domestic Ferrets. Disponível em http://www.askjpc.org/wsco/POLA/2010/Williams-Pathology_of_the_Ferret_POLA_2010.pdf, acessado a 10 de Novembro de 2015.
- WilliamsB., Weiss C., (2003):. Capítulo 9: Neoplasias Em: Ferrets
- Withrow, S. (1989): Bipsy principles. Em: Withrow, S., McEwen E., Editores. *Small Animal Oncology*, 3ª Edição: 63-9;
- Yui T., Ohmachi T., Matsuda, K., Okamoto, M., Taniyama H. (2015): Histochemical and immunohistochemical characterization of chordoma in ferrets
- Zachary, J., McGavin, M. (2012) *Patologic Basis of Veterinary Disease* (5ª Edição)

Tabela 1. Tipo e localização de 40 tumores cutâneos em furões de 5 meses a 10 anos de idade

6 ANEXOS

Tipo de Tumor	Gênero*	Idade (anos)°	Localização°
Mastocitoma cutâneo (n = 17)			
1	F/e	4	Escápula
2	M	SI	SI
3	M/c	8	Abdômen
4	F/e	5 meses	Membro Anterior
5	F	3	Interescapular;
6			Membro Anterior
7	M/c	2	Parede costal
8	F	7	SI
9	M	5	Flanco;
10			Abdômen
11	M/c	5	<i>Pinna</i> ;
12			Escápula;
13			Axila;
14			Parede costal
15	F	4	Abdômen
16	F/c	10	Membro Posterior
17	M/c	8	Membro Posterior
Neoplasia de glândulas sebáceas (n = 6)			
18	F	9	Parede costal
19	F/e	3	Pescoço
20	F/e	7	Pré-escapular
21	M/c	SI	Membro Anterior
22	F/e	6	Pescoço
23	F/e	7	Membro Anterior
Neoplasias de glândulas apócrinas (n = 6)			
24	F/e	8	Sacos anais
25	F/e	9	Sacos anais
26	F/e	10	Sacos anais
27	F/e	4	Parede costal
28	M	7	Zona occipital
29	M	3	Cauda dorsal
Fibrossarcoma (n = 2)			
30	F	7	Membro Anterior
31	F/e	4	Escápula
Cordoma (n = 2)			
32	M/c	3	Cauda terminal
33	M/c	4	Cauda terminal
Piloleiomioma (n = 2)			
34	M	4	SI
35	M/c	2	Pescoço
Hemangioma (n = 1)			

36	M/c	4	Abdómen
Carcinoma de células escamosas (n = 1)			
37	F	SI	Cavidade oral
Linfoma (n = 1)			
38	M/c	3	Gengiva (canino maxilar)
Sarcoma (n = 1)			
39	F/e	SI	Zona inguinal
Carcinoma cortical adrenal (n = 1)			
40	M	7	Membro posterior
Total (n = 40)			

*F/e = Fêmea, esterilizada; M/c = Macho, castrado.

°SI = Sem Informação