

Lesões de adrenais em 300 cães¹

Camila Tochetto^{2*}, Fábio B. Rosa², Taiara M. da Silva³, Rafaela A. Caprioli³, Rafael A. Fighera⁴ e Glauca Kommers⁴

ABSTRACT.- Tochetto C., Rosa F.B., Silva T.M., Caprioli R.A., Fighera R.A. & Kommers G.D. 2018. [Adrenal lesions in 300 dogs.] Lesões de adrenais em 300 cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 38(1):119-128. Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima 1000, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: camilatochetto@yahoo.com.br

The adrenal glands of 300 dogs, underwent to necropsy in the *Laboratório de Patologia Veterinária* at the *Universidade Federal de Santa Maria* (LPV/UFSM), were studied from March 2012 to June 2013. The collected tissues were fixed in 10% buffered formalin and sent to the routine histological processing in order to preparation and analysis of histological slides. Subsequently, it was reviewed the necropsy reports and the epidemiological data of the dogs which had the adrenal glands collected. Out of the 300 dogs examined, 82% had one or more adrenal lesions that were classified according to the pathogenesis and prevalence. The hyperplastic lesions were the most prevalent, comprising 91.5% of the cases, followed by degenerative (26%), circulatory (20.3%), neoplastic (15%), inflammatory (4.1%) and other lesions (14.2%). Grossly, hyperplasia was characterized by a variable amount of whitish nodules, ranging from 0.2-1.5 cm of diameter. In 72.9% of the hyperplasia cases, the nodules were composed by cells of the glomerulosa zone. Most of the animals that showed hyperplastic lesions consisted of females (60.4%), elderly (46.9%) and purebred dogs (55.6%). Fatty degeneration was the most prevalent degenerative lesions (54.7%), characterized by cells of the fasciculata and reticularis zones with large cytoplasmic vacuoles. Among the neoplastic changes, primary tumors were the most prevalent (75.7%), with predominance of adenomas (57.1%), followed by pheochromocytomas (25%) and cortical carcinomas (17.9%). Metastatic tumors corresponded to 24.3% of all cases of neoplastic changes. The adrenal glands were the site of metastasis of mammary gland carcinoma, osteosarcoma, melanoma, lymphoma, cholangiocarcinoma, histiocytic sarcoma and lung adenocarcinoma. Under "other lesions", adrenal of stress was the most prevalent change (37.1%). It was characterized histologically by a cortex with irregular appearance, with areas of mild cell vacuolation in the fasciculata zone, interspersed with hypereosinophilic cell groups. This study allowed the conclusion that the lesions in adrenal glands of dogs are extremely common, highlighting the importance of a careful evaluation of this organ in the routine of pathological diagnostic.

INDEX TERMS: Diseases of dogs, endocrine system, adrenal glands.

¹ Recebido em 13 de julho de 2016.

Aceito para publicação em 5 de abril de 2017.

Parte da Tese de Doutorado do primeiro autor.

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia Veterinária, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil. *Autor para correspondência: camilatochetto@yahoo.com.br

³ Curso de Medicina Veterinária, CCR-UFSM, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil

⁴ Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM, Avenida Roraima 1000, Bairro Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil. E-mail: glaukommers@yahoo.com

RESUMO.- Foram estudadas as adrenais de 300 cães submetidos à necropsia no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, no período de março de 2012 a junho de 2013. Os tecidos coletados foram fixados em formol 10% e encaminhados ao processamento histológico de rotina para confecção e análise de lâminas histológicas. Posteriormente, foram revisados os protocolos de necropsia e dados epidemiológicos referentes aos cães que tiveram as adrenais coletadas foram anotados. Dos 300 cães analisados, 82% tinham uma ou mais altera-

ções nas adrenais, que foram classificadas de acordo com a patogênese e a prevalência. Lesões hiperplásicas foram as mais prevalentes, com 91,5% das ocorrências, seguido de lesões degenerativas (26,0%), circulatórias (20,3%), neoplásicas (15%), inflamatórias (4,1%) e outras lesões (14,2%). Macroscopicamente, as hiperplasias caracterizavam-se por variável quantidade de nódulos brancacentos, de até 1,5cm de diâmetro. Em 72,9% dos casos de hiperplasia, os nódulos eram constituídos de células da camada glomerulosa. A maioria dos animais que apresentou lesões hiperplásicas era constituída de fêmeas (60,4%), idosos (46,9%) e cães com raça definida (55,6%). A degeneração gordurosa foi a lesão degenerativa mais prevalente (54,7%) e era caracterizada por células da zona fasciculada e da zona reticular com grandes vacúolos citoplasmáticos. Entre as alterações neoplásicas, tumores primários foram mais prevalentes (75,7%), com predomínio de adenomas (57,1%), seguido de feocromocitomas (25%) e carcinomas corticais (17,9%). Os tumores metastáticos perfizeram 24,3% dos casos de alterações neoplásicas. As adrenais foram sítio de metástase de carcinoma mamário, osteossarcoma, melanoma, linfoma, colangiocarcinoma, sarcoma histiocítico e adenocarcinoma pulmonar. No item "outras lesões", adrenal de estresse foi a alteração mais prevalente (37,1%). Essa alteração era caracterizada histologicamente por córtex de aspecto variegado, com áreas de fina vacuolização citoplasmática das células da camada fasciculada, intercaladas por grupos de células hipereosinofílicas. Este estudo possibilitou concluir que lesões nas adrenais de cães são extremamente frequentes, de modo que a avaliação cuidadosa desse órgão se faz necessária na rotina de diagnóstico em patologia.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças de cães, sistema endócrino, adrenais.

INTRODUÇÃO

Lesões nas adrenais são observadas com frequência na necropsia de cães (Kooistra et al. 2009). As alterações de adrenais têm sido classificadas de acordo com sua etiopatogênese, com ênfase nas síndromes clínicas que causam hipofunção ou hiperfunção da glândula (Capen 2007).

Apesar da vasta literatura acerca de certas alterações ou condições específicas que acometem a glândula adrenal, como neoplasmas (Barthez et al. 1997, Labelle et al. 2004, Bertazzolo et al. 2014, Kool et al. 2014), a literatura veterinária na área de patologia carece de estudos abrangentes e sistemáticos sobre a prevalência de lesões nas adrenais (Juodžiukynien et al. 2014). Apesar de algumas alterações serem consideradas achados incidentais de necropsia, por vezes, podem acarretar síndromes clínicas causando a morte do animal (Kelly et al. 1971, Reusch et al. 2007, Galac et al. 2010, Frank et al. 2013). Devido a isso, o objetivo desse estudo foi determinar a prevalência de lesões de adrenais em 300 cães necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV/UFSM), bem como a classificação dos tipos de lesões e características epidemiológicas, como sexo, raça e faixa etária.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram coletadas, aleatoriamente, as glândulas adrenais de 300 cães necropsiados no LPV/UFSM no período de março de 2012 a junho de 2013 (16 meses). Cada adrenal coletada foi cortada longitudinalmente, de modo que se pudesse obter um fragmento representativo de todas as camadas da glândula. Posteriormente, os tecidos foram fixados em formol tamponado a 10%. Após a fixação, os materiais foram encaminhados ao processamento histológico de rotina e as lâminas histológicas foram confeccionadas. Foram analisadas, no mínimo, duas lâminas por animal, uma lâmina histológica para cada uma das adrenais coletadas. Em alguns casos foi realizada a coloração de Tricrômico de Masson.

O diagnóstico das alterações proliferativas (hiperplásicas e neoplásicas) foi feito conforme critérios preconizados por alguns autores, a seguir. As alterações hiperplásicas foram diagnosticadas conforme os critérios estabelecidos por Kiupel et al. (2008). Os neoplasmas foram classificados como adenomas quando alteravam a arquitetura normal da adrenal, comprimiam o parênquima adjacente e eram parcial ou totalmente envolvidos por cápsula de tecido conjuntivo. Histologicamente, as células neoplásicas eram bem diferenciadas e semelhantes às células da camada fasciculada. Os tumores foram classificados como carcinoma quando apresentaram, no mínimo, dois dos seguintes critérios: pleomorfismo celular e nuclear acentuado, figuras de mitose, invasão capsular e vascular e áreas de necrose (Capen 2002).

Posteriormente, foram revisados os protocolos de necropsia e os dados referentes ao sexo, à raça e à idade foram anotados. Para a tabulação dos dados referentes à idade, os cães foram subdivididos em três grandes grupos etários: filhotes (até um ano), adultos (de um a nove anos) e idosos (dez anos ou mais) (Figuera et al. 2008).

RESULTADOS

Dos 300 cães que tiveram as adrenais coletadas, 246 (82%) tinham uma ou mais lesões, que foram classificadas de acordo com a patogênese e a prevalência e estão listadas no Quadro 1. Do grupo de animais com lesões hiperplásicas

Quadro 1. Prevalência das lesões observadas nas adrenais de 246 cães

	N ^o *	%
Hiperplásicas	225	91,5
Degenerativas	64	26
Degeneração gordurosa	35	14,2
Mineralização	16	6,5
Necrose	12	4,9
Cistos corticais	1	0,4
Circulatórias	50	20,3
Trombos de fibrina	20	8,1
Congestão	19	7,7
Hemorragia	8	3,3
Telangiectasia	3	1,2
Neoplásicas	37	15
Neoplasmas primários	28	11,4
Neoplasmas metastáticos	9	3,6
Inflamatórias	10	4,1
Infiltrado inflamatório	10	4,1
Outras lesões	35	14,2
Adrenal de estresse	13	5,3
Hematopoiese extramedular	12	4,9
Deposição de pigmento (hemossiderina)	7	2,8
Presença de mucina	2	0,8
Presença de cristais	1	0,4

*Considerar que frequentemente um mesmo cão tinha mais de uma lesão.

Quadro 2. Dados epidemiológicos dos 300 cães que tiveram as adrenais coletadas

	Sexo		Faixa etária			Raça	
	Fêmea	Macho	Filhote	Adulto	Idoso	CRD ^a	SRD ^b
Alterações (246)							
Alterações hiperplásicas (225) ^c	134	88	27	84	98	125	97
Alterações degenerativas (64)							
Degeneração gordurosa (35) ^d	16	19	2	15	14	17	18
Mineralização (16)	8	8	0	3	13	8	8
Necrose (12)	9	3	0	8	4	5	7
Cisto cortical (1)	0	1	1	0	0	0	1
Alterações circulatórias (50)							
Trombos de fibrina (20) ^e	14	6	1	6	12	11	9
Congestão (19) ^e	12	7	2	6	10	14	5
Hemorragia (8) ^e	5	3	1	3	3	4	4
Telangiectasia (3) ^e	2	1	0	0	2	3	0
Neoplasmas primários (28)							
Adenoma (16) ^e	9	7	0	4	11	12	4
Feocromocitoma (7)	2	5	0	3	4	7	0
Carcinoma cortical (5)	3	2	0	3	2	3	2
Neoplasmas metastáticos (9) ^e	5	4	0	2	6	6	3
Alterações inflamatórias (10)							
Infiltrado inflamatório (10)	6	4	0	3	7	7	3
Outras alterações (35)							
Adrenal de estresse (13) ^e	5	8	0	8	4	9	4
Hematopoiese extramedular (12) ^e 11	1	1	1	5	5	8	4
Hemossiderina (7)	6	1	0	1	6	6	1
Mucina (2)	0	2	0	0	2	1	1
Sem alterações (54) ^{df}	22	32	28	19	3	32	21

^a SRD = sem raça definida, ^b CRD com raça definida, ^c Em três protocolos o sexo e a raça não foram informados. A idade não foi informada em 16 protocolos, ^d Em quatro protocolos a idade não foi informada, ^e Em um dos protocolos a idade não foi informada, ^f Em um protocolo a raça não foi informada.

Fig.1. Hiperplasia nodular. Sobre a cápsula de ambas as adrenais há múltiplos nódulos de hiperplasia. A adrenal esquerda está aumentada de tamanho e há distorção do formato da glândula.

Fig.2. Hiperplasia nodular. Corte longitudinal das adrenais da Figura 1. Ambas as glândulas têm múltiplos nódulos brancos ou branco-amarelados, localizados por toda a extensão da camada cortical e, em alguns locais, invadem a camada medular.

Fig.3. Hiperplasia nodular. Células da camada glomerulosa projetam-se através da cápsula. HE, obj.20x.

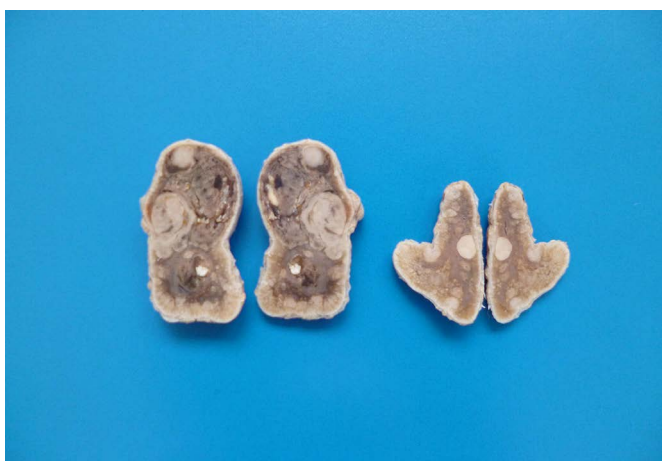


1

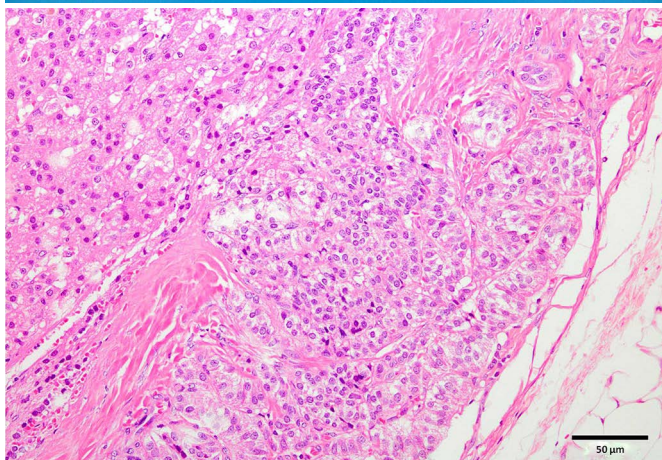
(91,5%), a maioria era constituída de fêmeas (60,4%), idosos (46,9%) e cães com raça definida (55,6%). Apenas 54 cães (18%) não tinham alterações nas adrenais. Nesse grupo, houve predomínio de machos (59,3%), filhotes (56%) e cães com raça definida (60,4%). Do grupo de animais com outras lesões que não as hiperplásicas (8,5%), a maioria era constituída de machos (57,1%), idosos (50%) e cães com raça definida (57,1%). Adicionalmente, todos os dados epidemiológicos (relacionados ao tipo de lesão encontrada) referentes aos cães deste estudo foram tabulados e são apresentados no Quadro 2.

Nos cães deste estudo, as lesões hiperplásicas foram predominantes, totalizando 225 ocorrências. Macroscopicamente, as adrenais com hiperplasias nodulares caracterizavam-se por múltiplos nódulos bilaterais brancos ou amarelo-claros (Fig.1), de até 1,5cm de diâmetro. Esses nódulos localizavam-se predominantemente sobre a cápsula e no interior da camada cortical. Em alguns casos, nódulos hiperplásicos se projetavam em direção à camada medular (Fig.2).

Em 221 (98,2%), dos 225 casos de lesões hiperplásicas, as adrenais caracterizavam-se histologicamente pela presença de variável quantidade de nódulos contendo células da camada cortical, que se projetavam através da cápsula ou fora dela (Fig.3). No interior desses nódulos foram observadas células semelhantes às da camada glomerulosa em 164 casos (72,9%). Em 63 casos (28%) estavam presentes tanto células da camada glomerulosa quanto células



2



3

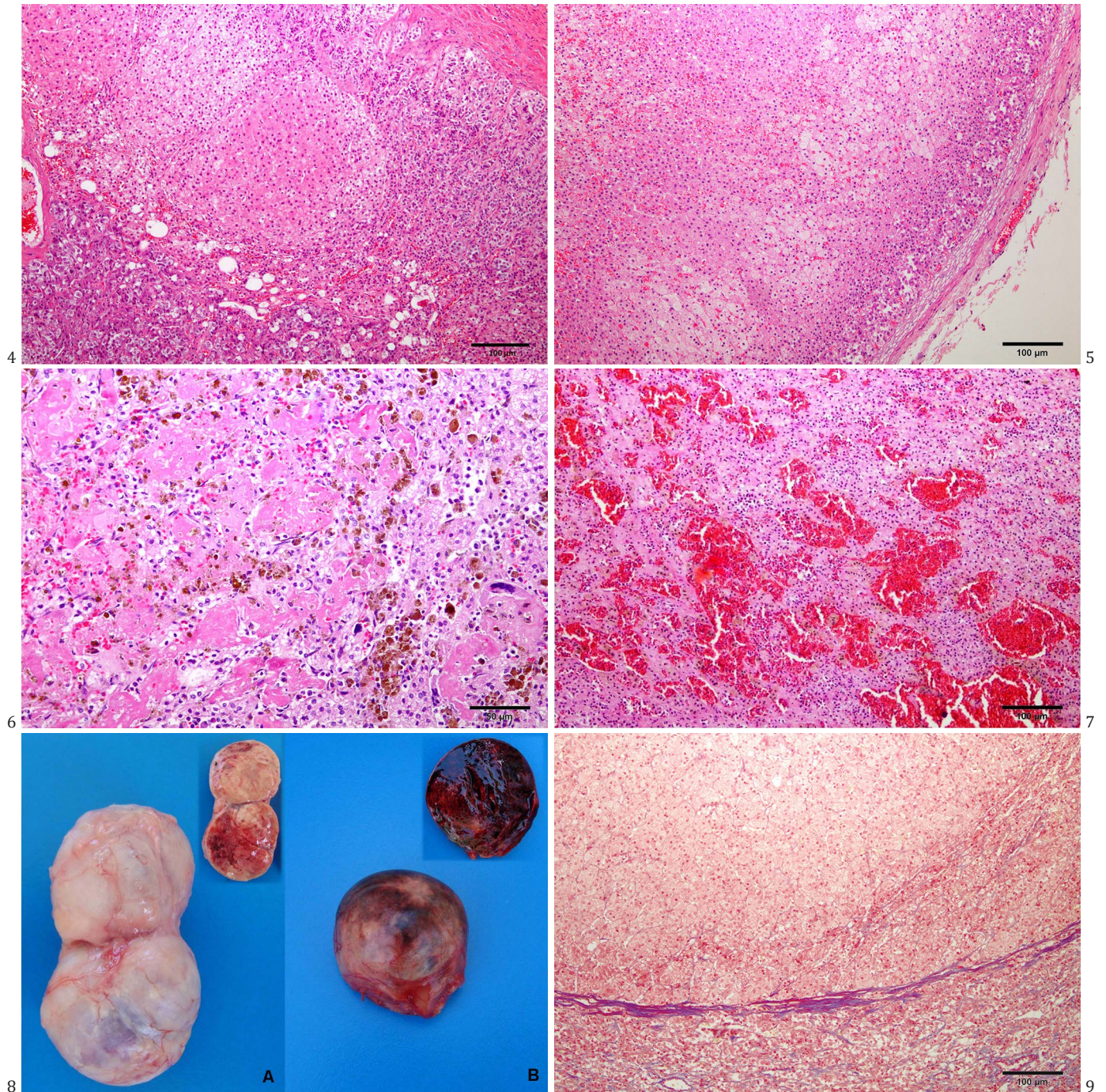


Fig.4. Hiperplasia nodular. Nódulos não encapsulados no interior da camada fasciculada, caracterizam-se por células com citoplasma finamente granular e abundante. Adicionalmente, também se observa degeneração gordurosa nas células da zona fasciculada e reticular. HE, obj.10x.

Fig.6. Trombos de fibrina no interior de sinusoides. Também são observados numerosos macrófagos contendo pigmento granular marrom (interpretado como hemossiderina). HE, obj.20x.

Fig.8. Adenoma. (A) Adrenal aumentada de tamanho. No detalhe, após secção longitudinal da glândula, observa-se que a arquitetura tecidual foi obliterada por nódulos branco-amarelados com áreas de hemorragia. (B) Adrenal direita aumentada de tamanho, com 4cm de diâmetro. No detalhe, após secção longitudinal, nota-se o parênquima glandular totalmente substituído por tecido vermelho friável.

Fig.5. Hiperplasia difusa da cortical. A zona fasciculada caracteriza-se por células grandes com citoplasma abundante e finamente vacuolizado. HE, obj.10x.

Fig.7. Telangiectasia. Múltiplos espaços vasculares dilatados e repletos de hemácias. HE, obj.10x.

Fig.9. Adenoma. Coloração de Tricrômico de Masson evidenciando células da camada fasciculada circundadas por cápsula de tecido conjuntivo fibroso, caracterizando histologicamente um adenoma. Tricrômico de Masson, obj.10x.

da camada fasciculada. Menos comumente, em 60 casos avaliados (26,7%) nódulos de hiperplasia eram caracterizados por células com citoplasma finamente vacuolizado e abundante. Esses nódulos foram observados no interior da camada fasciculada e não eram envolvidos por cápsula

(Fig.4). Com menor frequência, em 13 cães (5,8%), foram visualizados nódulos de hiperplasia semelhantes aos descritos na camada fasciculada, porém invadindo a camada medular. Quatro cães (1,8%) apresentaram, concomitantemente, hiperplasia nodular e difusa (Fig.5) bilateral da ca-

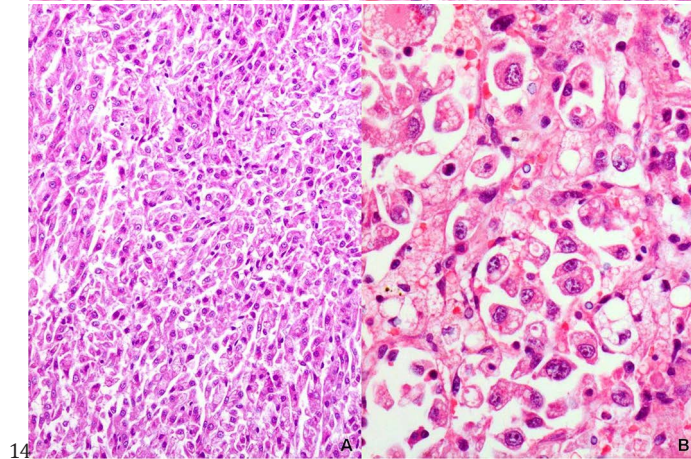
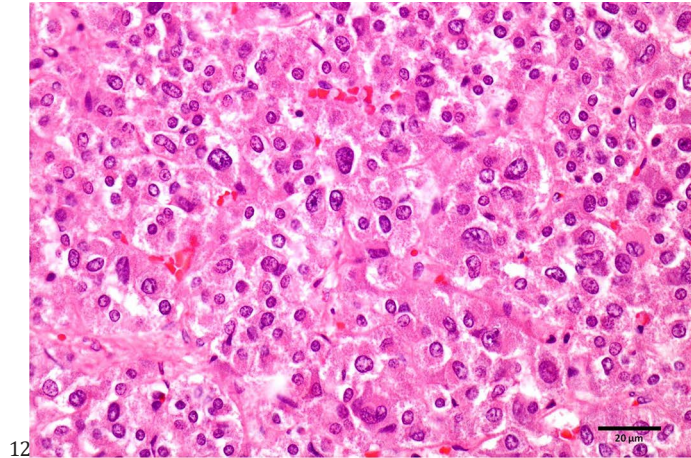


Fig.10. Feocromocitoma. Nódulo branco de 0,4cm de diâmetro localizado na camada medular da adrenal esquerda.

Fig.12. Feocromocitoma. Células neoplásicas arranjadas em manto. Note a anisocariose acentuada. HE, obj.40x.

Fig. 14. (A) Carcinoma cortical. Padrão histológico caracterizado por células pequenas e fusiformes. HE, obj.20x. (B) Outra forma de apresentação de carcinoma cortical: nesse padrão, as células são grandes, redondas ou poliédricas e têm abundante citoplasma vacuolizado. HE, obj.40x.

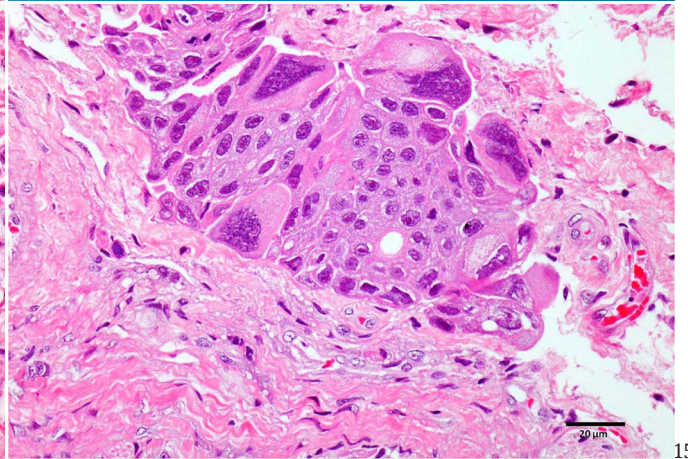
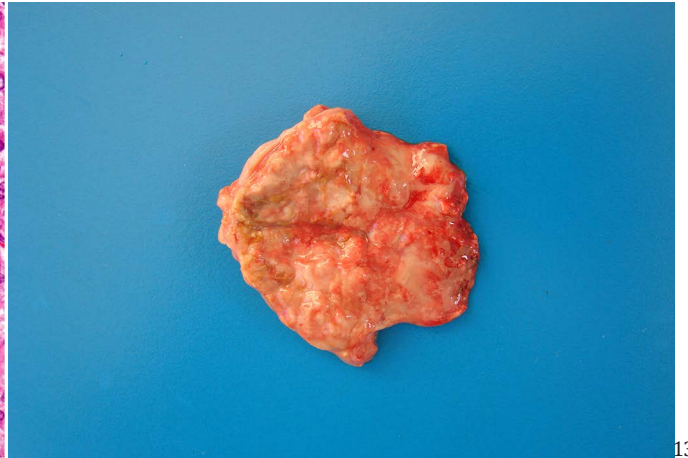


Fig. 11. Feocromocitoma. A arquitetura da adrenal direita foi substituída por uma massa avermelhada. Não há distinção entre camada cortical e medular.

Fig.13. Carcinoma cortical. Adrenal direita substituída por uma massa friável e branco-amarelada, com áreas de mineralização.

Fig.15. Metástase de carcinoma simples mamário para as adrenais. Células neoplásicas grandes e acentuadamente pleomórficas sobre a cápsula da glândula. HE, obj.40x.

mada fasciculada. Esses cães tiveram hiperadrenocorticismo. Dos cães que apresentaram alguma lesão nas adrenais, em 21 casos (8,5%) não foi observada hiperplasia nodular.

Lesões degenerativas (64) perfizeram 26% dos casos e foram subdivididas em: degeneração gordurosa (35; 54,7%), mineralização (16; 25%), necrose (12; 18,8%) e presença de cistos corticais (1; 1,6%). A degeneração gordurosa era caracterizada por células da zona fasciculada e da zona reticular com grandes vacúolos citoplasmáticos (próximos à região de transição entre a zona cortical e a medular) (Fig.4). As lesões circulatorias (50; 20,3%), foram subdivididas em: trombos de fibrina (20; 40%) (Fig.6), congestão dos sinusoides (19; 38%), hemorragia (8; 16%) e telangiectasia (3; 6%) (Fig.7).

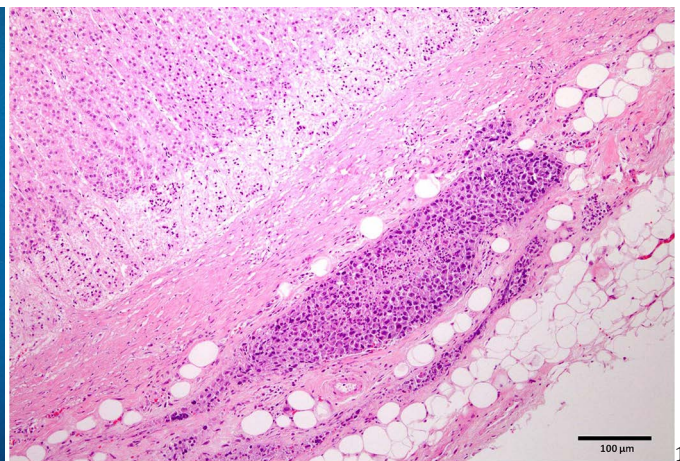
Alterações neoplásicas foram observadas em 37 casos (15%). Em 28 cães (75,7%) havia tumores primários da adrenal, sendo 16 adenomas (57,1% [bilaterais em cinco cães]), sete feocromocitomas (25% [bilaterais em dois cães]) e cinco carcinomas corticais (17,9%). Feocromocitoma foi considerado um achado incidental em cinco cães (71,4%); em dois casos (28,6%) havia metástase, nesses cães, complicações decorrentes das metástases foram res-

ponsáveis pela morte ou foram a razão para eutanásia. Os adenomas e os carcinomas corticais foram achados incidentais em todos os cães.

Macroscopicamente, os adenomas caracterizavam-se por nódulos difusamente vermelhos, brancos ou amarelados com áreas de hemorragia (Fig.8A), que variavam grandemente de tamanho (0,5-4cm de diâmetro). Nos dois casos cujos adenomas tinham aproximadamente 4cm de diâmetro, eram vermelho-escuros e havia distorção completa do contorno da glândula (Fig.8B). O acometimento unilateral ocorreu em 68,8% dos adenomas. Na microscopia, todos os adenomas eram parcial ou totalmente encapsulados (Fig.9). Os feocromocitomas tinham características macroscópicas variadas. Em um dos cães com feocromocitoma maligno metastático, ambas as adrenais eram levemente aumentadas e distorcidas, com perda da distinção entre a camada cortical e a camada medular, sem formação de nódulo. Nos demais casos de feocromocitoma, os tumores formavam nódulos brancos (Fig.10) ou avermelhados (Fig.11) que variavam de 0,4 a 3,5cm de diâmetro. Microscopicamente, caracterizavam-se por células cuboidais ou poliédricas, organizadas em pequenos feixes ou em manto.



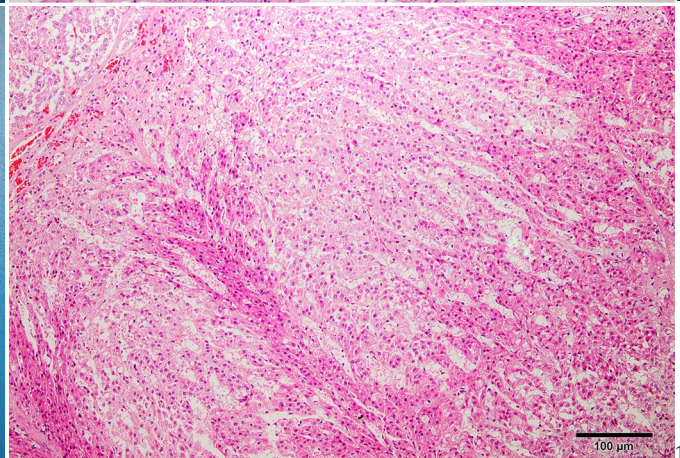
16



17



18



19

Fig.16. Metástase de sarcoma histiocítico para as adrenais. Nódulos branco-amarelados, alguns com hemorragia, localizados tanto na camada cortical quanto na medular.

Fig.18. Adrenal de estresse. Aspecto irregular do córtex de ambas as glândulas. No detalhe, aspecto macroscópico de adrenais normais.

Fig.17. Metástase de sarcoma histiocítico para as adrenais. Grupo de células neoplásicas no interior da cápsula. HE, obj.10x.

Fig.19. Adrenal de estresse. Córtex de aspecto variegado, com áreas de fina vacuolização citoplasmática das células da camada fasciculada, intercaladas por grupos de células hipereosinófilas. HE, obj.10x.

O citoplasma variava de escasso a abundante em alguns casos. Alguns tumores tinham células altamente pleomórficas (Fig.12).

Dos cinco casos de carcinoma cortical, em um deles o parênquima glandular da adrenal direita havia sido substituído por uma massa friável e branco-amarelada (Fig.13). Nesse caso, também havia invasão tumoral na veia cava caudal e metástase no fígado. Nos quatro casos restantes, os carcinomas eram caracterizados por pequenos nódulos brancos – indistinguíveis macroscopicamente de hiperplasia nodular – de modo que o diagnóstico de carcinoma adrenocortical foi estabelecido com base na avaliação microscópica. Histologicamente, os carcinomas corticais demonstraram basicamente dois padrões distintos. Um deles era caracterizado por células fusiformes arrançadas em manto ou em pequenos feixes (Fig.14A). No segundo padrão de apresentação, as células neoplásicas eram grandes, redondas ou poliédricas, com abundante citoplasma vacuolizado. O pleomorfismo celular e nuclear era acentuado nesses casos (Fig.14B).

Em nove cães (24,3%) foram observados neoplasmas metastáticos nas adrenais. Desses, metástases de carcinoma mamário foram as mais prevalentes (3; 33,3%) (Fig.15). Os demais tumores metastáticos (cada um com uma ocorrência [11,1%]) foram: osteossarcoma, melanoma, linfoma, colangiocarcinoma, sarcoma histiocítico (Fig.16 e 17) e adenocarcinoma pulmonar. Em um dos cães com metástase de carcinoma mamário, e no cão com sarcoma histiocítico havia múltiplos nódulos macroscopicamente visíveis (Fig.16). Nos demais casos, as metástases só foram visualizadas microscopicamente.

Alterações inflamatórias ocorreram em 10 cães (4,1%) e foram caracterizadas pela presença de infiltrado inflamatório. Em cinco casos havia presença de neutrófilos. Infiltrado linfoplasmocítico foi observado em quatro cães. Em um cão foi observada inflamação granulomatosa. Dois cães apresentaram concomitantemente infiltrado inflamatório linfoplasmocítico e neutrofílico.

No item “outras lesões” (35; 14,2%) foram incluídas as seguintes alterações: adrenal de estresse (13; 37,1%), hematopoiese extramedular (12; 34,3%), presença de hemossiderina (7; 20%), presença de mucina (2; 5,7%) e presença de material semelhante a cristal (1; 2,9%). Macroscopicamente, cães com adrenal de estresse tinham córtex irregular (Fig.18). Essa alteração era caracterizada histologicamente por córtex de aspecto variegado, com áreas de fina vacuolização citoplasmática das células da camada fasciculada, intercaladas por grupos de células hipereosinofílicas (Fig.19). Dos cães com hematopoiese extramedular, em 58,33% havia palidez das mucosas na descrição de necropsia.

DISCUSSÃO

A partir deste estudo constatou-se que 82% dos cães que tiveram as adrenais coletadas apresentaram algum tipo de lesão, que variavam desde achados incidentais até lesões com significado clínico. Os resultados deste estudo demonstraram a importância da avaliação macro e microscópica das adrenais na rotina de necropsia de cães. Este

trabalho permitiu também estabelecer a prevalência e epidemiologia das lesões de adrenais nos cães estudados.

Alterações hiperplásicas são comuns em animais idosos e ocorrem principalmente no fígado, no baço e nas adrenais (Capen 2007). Hiperplasias também são frequentemente descritas nas adrenais de furões idosos (Miwa et al. 2008, Capen 2007). Os nódulos hiperplásicos observados nas adrenais de cães são geralmente múltiplos, bilaterais e situados em qualquer uma das três zonas do córtex (glomerulosa, fasciculada ou reticular) (La Perle & Capen 2009). Em bovinos, a hiperplasia nodular foi a quarta lesão mais frequente em um estudo sobre neoplasmas de adrenal em animais abatidos para consumo (Wright & Conner 1968). Neste trabalho, alterações hiperplásicas foram observadas em mais de 90% dos cães. Em estudo semelhante, foram avaliadas as adrenais de 32 cães, e as hiperplasias também foram as lesões mais prevalentes (Juodžiukynienė et al. 2014). De modo similar ao que é descrito na literatura, em todos os cães que tiveram nódulos de hiperplasia, esses eram bilaterais e múltiplos. Em 72,9% dos casos de hiperplasia, os nódulos eram caracterizados histologicamente pela presença de células da camada glomerulosa. Do ponto de vista histológico, os nódulos próximos à cápsula apresentam aspecto da zona glomerulosa e, às vezes da zona fasciculada. A hiperplasia nodular da zona reticular é observada em animais com distúrbios funcionais de excesso de andrógeno (La Perle & Capen 2009) e não ocorreu nos cães deste estudo.

Quatro cães (1,8%) que tinham alterações hiperplásicas tiveram hiperadrenocorticismo. Nesses casos, as adrenais eram caracterizadas por hiperplasia nodular e difusa bilateral da camada fasciculada. Cães com hiperadrenocorticismo desenvolvem mais comumente hiperplasia difusa da glândula, mas também podem apresentar ambos os padrões (hiperplasia difusa e nodular) concomitantemente (Kelly et al. 1971). No restante dos animais (98,2%) as alterações hiperplásicas foram achados incidentais de necropsia.

Apesar de não ser descrita predisposição sexual em cães com hiperplasia nodular (Capen, 2007), neste estudo, as fêmeas foram mais acometidas (60,4%) que os machos (39,6%). Em relação à faixa etária, cães idosos foram mais afetados (46,9%), semelhante ao que é classicamente descrito na literatura (Capen 2007, La Perle & Capen 2009); porém, o percentual de cães adultos com alterações hiperplásicas também foi significativo (40,2%). Na microscopia eletrônica, em casos de hiperplasia nodular, as alterações ultraestruturais das células são degenerativas (McGavin & Zachary 2007), o que explicaria sua maior frequência em animais adultos e idosos. Contudo, apesar de menos prevalente (12,9%), hiperplasia nodular também ocorreu em filhotes, demonstrando que todas as faixas etárias podem ser afetadas.

Alterações degenerativas perfizeram 26% das lesões. A degeneração gordurosa foi a lesão degenerativa mais prevalente. O critério morfológico para classificação dessa lesão foi presença de grandes vacúolos, que diferem da fina vacuolização ou de pequenas gotículas de lipídeos que são achados normais nas células corticais devido à síntese de

hormônios esteroides (Kierszenbaum, 2002). Essa alteração não deve ser associada ao status funcional da glândula e ocorre principalmente em cães idosos (Schulz 1991), semelhante ao que foi constatado neste estudo. Nenhum dos cães com degeneração gordurosa nas adrenais apresentou esse tipo de lesão em outros órgãos e a patogênese dessa alteração não pôde ser esclarecida. Em um cão com mineralização a lesão estava associada a quadro de uremia. Mineralização das adrenais ocorre frequentemente em gatos adultos. Incidência de 30% tem sido reportada em gatos, comparada a menos de 6% em cães. Os depósitos minerais normalmente não estão associados com sinais clínicos e a causa é desconhecida (Capen 2007). Cistos adrenais são raramente descritos em humanos, ocorrem em qualquer idade, porém predominam na 5ª e 6ª décadas de vida. Cistos do tipo epitelial são raros em humanos e ocorrem com mais frequência em animais (Pittella et al. 2012). Entretanto, nos principais livros texto de patologia não há citação sobre ocorrência de cistos de adrenal em animais (Capen 2007, La Perle & Capen 2009, Ecco & Langohr 2011).

Telangiectasia do córtex da adrenal ocorre em animais adultos ou idosos e parece se desenvolver após degeneração e perda de células corticais e ectasia dos sinusoides (Capen 2007). Hemorragia nas adrenais pode ocorrer na fase de exaustão por estresse, em casos de toxemia, septicemia, coagulopatia e em animais selvagens que morrem subitamente durante a contenção (Ecco & Langohr 2011).

Neoplasmas nas glândulas adrenais são comuns em cães, principalmente adenomas e feocromocitomas (Barthez et al. 1997, Capen 2002, Labelle et al. 2004). Alterações neoplásicas também foram frequentes neste estudo. Neoplasmas primários e metastáticos perfizeram 15% do total de lesões. Tumores primários foram mais prevalentes (75,7% dos casos de neoplasma). As adrenais foram sítios de metástase em nove cães (24,3% dos casos de neoplasma), incidência semelhante ao que é reportado na literatura (Labelle & De Cock 2005).

Adenomas corresponderam a 57,1% dos neoplasmas primários. Corroborando com a literatura (Labelle et al. 2004, Capen 2007), adenomas do córtex da adrenal foram vistos mais frequentemente em cães idosos (ou acima de 8 anos) e, em todos os casos, foram achados incidentais de necropsia. Apesar dos adenomas serem achados incidentais na maioria dos casos, tumores funcionais podem ser causa de hiperadrenocorticismo em cães (Capen 2002). Adenomas corticais são bem demarcados, usualmente unilaterais, mas podem também ocorrer bilateralmente (Kiupel et al. 2008). Neste estudo, a maioria dos adenomas (68,8%) foi unilateral. Grandes adenomas são amarelos ou vermelhos, distorcem o contorno da glândula afetada e são parcialmente ou completamente encapsulados. Adenomas discretos também são observados em adrenais com múltiplas áreas de hiperplasia. Nesses casos, a distinção entre adenoma e hiperplasia pode ser difícil (Capen 2007). Com base neste estudo, com frequência, critérios macroscópicos não foram suficientes para distinguir entre hiperplasia, adenoma e carcinoma cortical. Após a avaliação microscópica, verificou-se que muitos nódulos macroscopicamente pequenos, se tratavam de adenomas. Também foram obser-

vados casos de adenomas grandes (com aproximadamente 4cm de diâmetro) e que distorciam completamente a arquitetura da glândula. Esses casos devem ser avaliados com cuidado, pois já foram reportados adenomas corticais com mais de 6cm de diâmetro (Feldman 2000). Esses achados refletem a importância da avaliação histológica das adrenais no diagnóstico diferencial de lesões nodulares. Além disso, o diagnóstico histológico entre hiperplasia nodular, adenoma e carcinoma também pode ser um desafio ao patologista e é frequentemente mais difícil em glândulas endócrinas que na maioria dos outros órgãos. Devido a isso, critérios de separação devem ser estabelecidos e aplicados de maneira uniforme para a avaliação de lesões proliferativas em glândulas endócrinas, como a adrenal. Para muitas glândulas endócrinas parece haver um *continuum* patológico entre hiperplasia nodular e adenomas derivados de uma população específica de células secretórias (Capen 2002). Essa hipótese pode ser validada ao levar em consideração que as hiperplasias nodulares foram observadas em cães de todas as faixas etárias deste estudo, porém os adenomas só ocorreram em animais adultos (com mais de 8 anos) ou idosos.

Feocromocitomas são os neoplasmas mais comuns da camada medular da adrenal, sendo mais frequentes em cães e bovinos (Capen 2007) e, neste estudo, corresponderam a 25% dos tumores primários (n=7). O termo feocromocitoma maligno é utilizado para designar tumores que invadem a cápsula ou estruturas adjacentes ou que metastatizam para sítios distantes (Capen 2007). Neste estudo, em dois feocromocitomas (28,6%) foram observadas metástases. Os demais tumores eram confinados à camada medular ou se estendiam até a zona fasciculada e glomerulosa. Porém, em três desses casos pôde-se observar características histomorfológicas classicamente descritas para neoplasmas malignos (Capen 2002), sem que fossem constatadas metástases. Tais características foram: marcado pleomorfismo celular e nuclear, figuras de mitose, mitoses atípicas e invasão vascular. Na opinião dos autores, nesses casos, os feocromocitomas devem ser considerados como potencialmente malignos; já que, classicamente, a literatura preconiza que sejam denominados feocromocitomas malignos apenas aqueles tumores invasivos e metastáticos (Capen 2007). Destaca-se também que nos dois casos de feocromocitoma maligno, complicações causadas pelas metástases foram responsáveis pela morte dos animais.

Carcinomas corticais perfizeram 17,9% dos neoplasmas primários de adrenal (n=5). Diversos autores alertam para a dificuldade de diferenciar adenomas de carcinomas corticais na ausência de metástases ou invasão óbvia (Reusch & Feldman 1991, Feldman 2000, Capen 2002). Neste estudo, nos casos de adenoma, as células eram bem diferenciadas e tinham morfologia semelhante às células da camada fasciculada. Nos carcinomas, a característica histológica mais significativa foi a morfologia celular variada; alguns tumores caracterizavam-se pela presença de células poliédricas ou arredondadas; em outros, predominavam células fusiformes e alongadas. Labelle et al. (2004) estabeleceram critérios sistemáticos que auxiliam na diferenciação entre adenomas e carcinomas adrenocorticais; no entanto, para

esses autores, o método de inclusão dos casos de carcinoma foi baseado na presença de metástase ou invasão vascular. Neste estudo, em um carcinoma adrenocortical ocorreu metástase e invasão vascular. Os demais casos eram carcinomas em estágio inicial, sendo caracterizados por nódulos muito pequenos e delimitados em meio ao córtex. A maioria dos carcinomas corticais foi diagnosticada em animais adultos, e todos os casos foram achados incidentais de necropsia. Talvez esses neoplasmas tenham progressão tumoral muito lenta, e devido ao diagnóstico precoce não houve tempo para o crescimento tumoral, estabelecimento de invasão vascular e metástases.

As adrenais foram alvo de metástase em nove cães (24,3% dos cães com neoplasmas). Metástase de carcinoma mamário foi a mais prevalente e ocorreu em três casos (33,3% dos cães com metástase). As adrenais são comumente descritas como sítios de metástase de neoplasmas mamários e atingiu 15% dos casos em um estudo (Oliveira Filho et al. 2010). Os demais tumores metastáticos foram: osteossarcoma, melanoma, linfoma, colangiocarcinoma, sarcoma histiocítico e adenocarcinoma pulmonar. Foi reportado que em 40,2% dos casos as metástases são encontradas na avaliação macroscópica das adrenais de cães, o restante é detectado apenas durante a avaliação histológica (Labelle & De Cock 2005). Neste estudo, em 77,8% dos cães com metástases, essas só foram visualizadas histologicamente. Em um cão com metástase de carcinoma mamário, e no cão com sarcoma histiocítico havia nódulos macroscopicamente visíveis. Esses resultados reiteram a importância da avaliação criteriosa das adrenais tanto macro como microscopicamente.

Um achado importante deste trabalho está incluído no item "outras lesões" e sugere-se que seja denominado adrenal de estresse. A morfologia dessa lesão, observada nos cães deste estudo, é idêntica ao padrão descrito para adrenais de estresse em humanos (Pittella et al, 2012), porém não foram encontrados estudos que descrevam essa lesão em animais, talvez isso se deve a inexistência de pesquisas abrangentes sobre adrenais, em que o foco não seja neoplasias e alterações relacionadas à síndromes clínicas.

O padrão de lesão observado na adrenal de estresse ocorre porque nos estados de estresse há, inicialmente, intensa depleção lipídica das células claras da zona fasciculada, que se transformam em células compactas. A depleção não é uniforme, faltando em algumas áreas ou estendendo-se até a glomerulosa, cuja estrutura é mantida. Por vezes, ilhotas de células claras são circundadas por compactas, ou vice-versa. Essa adaptação ocorre nas primeiras 8-24 horas de estresse. Se o indivíduo sobrevive e o estresse persiste por algumas semanas, há reposição de lipídeos seguida de hiperplasia difusa ou nodular compensatória até que uma segunda depleção lipídica ocorra no período de exaustão. Depleção e reposição de lipídeos associados à hiperplasia conferem à glândula aspecto macro e microscópico variado, muito semelhante ao da fase inicial de estresse (Pittella et al, 2012).

Alteração no córtex adrenal causada por episódios de estresse também pode explicar a alta prevalência de hiperplasia nodular nos cães deste estudo, pois de forma geral,

todos os cães incluídos neste trabalho morreram ou foram submetidos à eutanásia em decorrência de algum processo patológico que gerou estresse físico. Sob esse ponto de vista, fatores de estresse também podem explicar a ocorrência das hiperplasias nos filhotes, pois lesões relacionadas a processos degenerativos (como as hiperplasias nodulares) são pouco frequentes em animais jovens (La Perle & Capen 2009).

Hematopoiese extramedular foi observada em 12 cães deste estudo. Nos protocolos de necropsia, sete (58,3%) desses cães tinham palidez das mucosas, sugerindo algum grau de anemia. Porém, diferentemente do que foi observado neste trabalho, Capen (2007) afirma que hematopoiese extramedular é um achado incidental e não está relacionada à anemia. Nos cinco casos (41,7%) em que não havia qualquer indício de anemia nos protocolos de necropsia, grupos de células hematopoiéticas estavam localizados no interior de adenomas. Presença de focos de hematopoiese extramedular no interior de adenomas é frequente (Labelle et al. 2004).

CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitiram as seguintes conclusões:

- A maioria dos cães deste estudo apresentou algum tipo de lesão nas glândulas adrenais.
- As principais alterações observadas nas adrenais dos cães deste estudo foram alterações hiperplásicas, seguidas de alterações degenerativas e circulatórias.
- Raramente as hiperplasias nodulares tinham alguma implicação clínica.
- Macroscopicamente, muitas vezes, não foi possível distinguir entre hiperplasia nodular, adenoma e carcinoma adrenocortical.
- Na maioria dos cães com neoplasmas metastáticos, as células tumorais só puderam ser visualizadas microscopicamente.
- Uma das lesões mais importantes descritas neste estudo foi a adrenal de estresse.

Agradecimentos.- C. Tochetto (doutorado), T.M. da Silva e R.A. Caprioli (iniciação científica - PIBIC) são bolsistas do CNPq. F.B. Rosa (doutorado) é bolsista da CAPES. G.D. Kommers é bolsista de Produtividade do CNPq (PQ-2).

REFERÊNCIAS

- Barthez P.Y., Marks S.L., Woo J., Feldman E.C. & Matteucci M. 1997. Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J. Vet. Intern. Med.* 11: 272-278.
- Bertazzolo W., Didier M., Gelain M.E., Rossi S., Crippa L., Avallone G., Rocca-bianca P., Bonfanti U., Giori L. & Fracassi F. 2014. Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Vet. Clin. Pathol.* 43:453-459.
- Capen C.C. 2002. Tumors of the endocrine glands, p. 607-696. In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Press, Ames.
- Capen C.C. 2007. Endocrine glands, p.325-428. In: Maxie G.M. (Ed.), *Kennedy, and Palmer's, Pathology of Domestic Animals*. Vol. 3. 6th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Ecco R. & Langohr I.M. 2011. Patologia do Sistema Endócrino, p.747-796. In: Santos R.L. & Alessi A.C. (Eds), *Patologia Veterinária*. Roca, São Paulo.

- Feldman E.C. 2000. Hyperadrenocorticism, p.1460-1487. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds), *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the dog and cat*. 5th ed. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Figuera R.A., Souza T.M., Silva M.C., Brum J.S., Graça D.L., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2008. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). *Pesq. Vet. Bras.* 28:223-230.
- Frank C.B., Valentin S.Y., Scott-Moncrieff J.C. & Miller M.A. 2013. Correlation of inflammation with adrenocortical atrophy in canine adrenalitis. *J. Comp. Pathol.* 149:268-279.
- Galac S., Kars V.J., Klarenbeek S., Teerds K.J., Mol J.A. & Kooistra H.S. 2010. Expressions of receptors for luteinizing hormone, gastric-inhibitory polypeptide, and vasopressin in normal adrenal glands and cortisol-secreting adrenocortical tumors in dogs. *Domest. Anim. Endocrinol.* 39: 63-75.
- Juodžiukynienė N., Aniulienė A., Sabeckienė J. & Valančiūtė A. 2014. The histopathological evaluation of dogs adrenal glands. *Veterinarija ir Zootechnika* 66:12-19.
- Kelly D.F., Siegel E.T. & Berg P. 1971. The Adrenal Gland in Dogs with Hyperadrenocorticism. A Pathologic Study. *Vet. Pathol* 8:385-400.
- Kierszenbaum A.L. 2002. *Histology and Cell Biology: an introduction to pathology*. Mosby, St Louis, p.365-369.
- Kiupel M., Capen C.C., Miller M. & Smedley R. 2008. *Histological Classification of tumors of the Endocrine System of Domestic Animals*. American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Comparative Oncology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 192p.
- Kooistra H.S., Galac S., Buijtel J.J. & Meij B.P. 2009. *Endocrine Diseases in Animals*. *Horm. Res.* 71:144-147.
- Kool M.M., Galac S., Kooistra H.S. & Mol J.A. 2014. Expression of angiogenesis-related genes in canine cortisol secreting adrenocortical tumors. *Domest. Anim. Endocrinol.* 47:73-82.
- Labelle P. & De Cock H.E.V. 2005. Metastatic Tumors to the Adrenal Glands in Domestic Animals. *Vet. Pathol.* 42:52-58.
- Labelle P., Kyles A.E., Farver T.B. & de Cock H.E.V. 2004. Indicators of Malignancy of Canine Adrenocortical Tumors: Histopathology and Proliferation Index. *Vet. Pathol.* 41:490-497.
- La Perle K.M.B. & Capen C.C. 2009. Sistema endócrino, p.693-742. In: McGavin M.D. & Zachari J.F. (Eds), *Bases da Patologia em Veterinária*. 4ª ed. Elsevier, Rio de Janeiro.
- McGavin D.M. & Zachary F.J. 2007. *Bases da Patologia em Veterinária*. 4ª ed. Elsevier, Rio de Janeiro. 1476p.
- Miwa Y., Nakata M., Kurosawa A., Sasai H. & Sasaki N. 2008. Adrenal Diseases in Ferrets in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 70:1323-1326.
- Oliveira Filho J.C., Kommers G.D., Masuda E.K., Marques B.M.F.P.P., Figuera R.A., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2010. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesq. Vet. Bras.* 30:177-185.
- Pittella J.E.H., Coutinho L.M.B., Hilbirg A., Basilio-De-Oliveira C.A., Basilio-De-Oliveira R.P., Bisi H., Zerbini M.C.N., Godoy P., Rocha L.O.S. & Barbosa A.J.A. 2012. Sistema Endócrino, p.1103-1178. In: Filho G.B (Ed.), *Bogliolo Patologia*. 8ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Reusch C.E. & Feldman E.C. 1991. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. Pretreatment evaluation of 41 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 5:3-10.
- Reusch C.E., Sieber-Ruckstuhl N., Wenger M., Lutz H., Perren A. & Pospischil A. 2007. Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Vet. Rec.* 160:219-224.
- Schulz L.C.I. 1991. *Pathologie der Haustiere*. Jena, p. 802-809.
- Wright B.J. & Conner H.G. 1968. Adrenal Neoplasms in Slaughtered Cattle. *Cancer Res.* 28:251-263.