



MASTOCITOMA EM CÃES: ASPECTOS CLÍNICOS, HISTOPATOLÓGICOS E TRATAMENTO

Aline Ambrogi Franco Prado¹ Diego Antônio Leão² Amanda Olivotti Ferreira³ Camila Machado⁴ Durvanei Augusto Maria⁵

- 1 Pós-Graduanda em Ciências pelo Departamento de Cirurgia, Setor de Anatomia dos Animais domésticos e silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil
(alineambrogifranco@yahoo.com.br)
- 2 Pós-Graduando em Ciências pelo Departamento de Cirurgia, Setor de Anatomia dos Animais domésticos e silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo - São Paulo
- 3 Pós-Graduanda em Ciências pelo Departamento de Cirurgia, Setor de Anatomia dos Animais domésticos e silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo - São Paulo
- 4 Graduanda em Engenharia Biotecnológica - UNESP - Assis - São Paulo
- 5 Pesquisador Doutor do Instituto Butantan - São Paulo. Brasil.

Recebido em: 04/05/2012 – Aprovado em: 15/06/2012 – Publicado em: 30/06/2012

RESUMO

Mastocitomas são as neoplasias cutâneas mais comuns na espécie canina. São caracterizados pela proliferação excessiva de mastócitos neoplásicos que se originam na derme. Na espécie canina, os tumores relacionados aos mastócitos frequentemente ocorrem na região posterior do corpo do animal, sendo a bolsa escrotal e o flanco os locais de maior incidência. O diagnóstico do mastocitoma é baseado essencialmente na citologia ou no exame histopatológico das lesões. É possível classificar subjetivamente os tumores, com a finalidade de obter um bom prognóstico, em três graus: grau I (bem diferenciado), grau II (moderadamente diferenciado) e grau III (pouco diferenciado) conforme o crescimento da anaplasia celular. Na maioria dos casos de mastocitoma, o tempo de evolução é curto e, conseqüentemente, a sobrevida é baixa. A decisão do tratamento depende da avaliação das condições físicas do paciente, além de fatores clínicos, classificação histológica ou graduação do tumor. Os animais podem ser tratados com cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou a combinação dos três. Novos estudos devem ser realizados em relação ao tratamento, devido à extrema importância desse tumor na clínica e cirurgia de pequenos animais.

PALAVRAS-CHAVE: Mastocitoma, cães, histopatologia, tratamento

MASTOCYTOMA IN DOGS: CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS AND TREATMENT

ABSTRACT

Mast cell tumors are the most common skin cancer in dogs. They are characterized by excessive proliferation of neoplastic mast cells. The areas of higher incidence are posterior region of the animal body, scrotum and flank. The diagnosis

of mastocytoma is essentially based on cytology or histopathology of the lesions. It is possible to classify subjectively the tumors in three grades to purpose of obtaining a good prognosis: grade I (well differentiated), grade II (moderately differentiated) and grade III (poorly differentiated) according to the growth of cellular anaplasia. The evolution time is shorter and survival is low in most cases of mastocytoma. The treatment decision depends on the assessment of the patient's physical condition as well as clinical, histological classification and grade of the tumor. Animals can be treated with surgery, radiotherapy, chemotherapy or a combination of the three. Further studies should be conducted in relation to treatment because of the extreme importance of this tumor in the clinic and surgery of small animals.

KEYWORDS: Mastocytoma, dogs, histopathology, treatment

INTRODUÇÃO

Atualmente, neoplasias como os mastocitomas são as mais frequentes lesões cutâneas nos animais da espécie canina e nos animais domésticos. Esse tipo de tumor vem crescendo substancialmente nos últimos anos, tornando-se o principal fator de morte entre os cães (WITHROW, 2007).

Esta enfermidade origina-se na derme, representando aproximadamente um terço dos tumores que ocorrem na espécie canina (THAMM & VAIL, 2007) e atingem uma porcentagem de 11 a 27% das neoplasias malignas em cães (VAIL, 1996). A decisão do tratamento depende da avaliação das condições físicas do paciente além de fatores clínicos, classificação histológica ou graduação do tumor (PATNAIK *et al*, 1984). Na espécie canina, os tumores relacionados aos mastócitos, frequentemente, ocorrem na maior parte na região posterior do corpo do animal, sendo a bolsa escrotal e o flanco, os locais de maior incidência. Surgindo como uma saliência, o tumor se apresenta como uma massa cutânea com cerca de 2 a 5 cm de diâmetro e altura de 1 a 3 cm, sendo comumente associados com prurido, edema, eritema e úlceras na região tumoral, que ocorre devido à liberação de histamina pelas células neoplásicas (SIMÕES *et al.*, 1994). No estudo de NEVES *et al.* (2012), a localização dos nódulos apresenta-se com maior frequência em membros posteriores.

Diversos fatores são úteis para a avaliação do comportamento biológico dos mastocitomas, sendo eles, sinais sistêmicos, taxa de crescimento, estágio clínico, localização do tumor e grau histopatológico. Este último é o de maior importância, devido às células neoplásicas exibirem um grau variável de diferenciação (JONES *et al*, 1997).

Utilizando-se dessas características, juntamente com seu índice de mitose celular e seu grau de pleomorfismo, é possível classificar subjetivamente os tumores em três graus, com a finalidade de obter um bom prognóstico: grau I (bem diferenciado), grau II (moderadamente diferenciado) e grau III (pouco diferenciado), conforme o crescimento de anaplasia celular (SIMÕES *et al.*, 1994).

O objetivo desse trabalho é revisar a correlação entre o tipo histopatológico de mastocitoma, o tratamento indicado e a evolução do problema.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mastócitos

Basicamente a constituição da pele é dividida em três camadas: epiderme, derme e hipoderme. Sendo originárias dos folhetos ectodérmico e mesodérmico. Derivam-se do ectoderma as estruturas epiteliais (epiderme, pêlos, glândulas e unhas) e neurais (melanócitos e nervos), enquanto do mesoderma derivam a derme e a hipoderme (HAAKE *et al.*, 2000). A epiderme é constituída pelos queratinócitos onde são distribuídos em estratos ou camadas, separando-se da derme na junção dermo-epidérmica. Já a derme, tem uma apresentação própria de suas estruturas, onde tem sua constituição de substância fundamental amorfa, vasos, nervos e fibras, além de folículos pilossebáceos e glândulas sudoríparas. Pode ser dividida em três partes distintas: A) papilar ou derme superficial, predominando as células e os feixes fibrilares colágenos, sendo finos e dispostos em sentido vertical; B) reticular ou derme profunda, que se localiza entre a derme papilar e a hipoderme, apresentando uma constituição de feixes colágenos mais grossos, ondulados e dispostos horizontalmente e C) derme adventicial, que se apresenta em torno dos folículos pilossebáceos, vasos e glândulas. Esta é constituída de feixes finos de colágeno como a derme papilar (AZULAY & AZULAY, 1997).

Os mastócitos são as únicas células de origem hematopoiética, passando a sua maior parte da vida presentes nos tecidos (METCALFE *et al.*, 1995). Apresentam o núcleo basofílico, excêntrico com citoplasma levemente eosinofílico, tendo sua origem nas células pluripotentes da medula óssea, expressando CD34 em sua membrana celular. Estas células migram para os tecidos onde são atraídos por diversos fatores microambientais como fator dos mastócitos, fator de crescimento celular dos mastócitos (SCF ou kit-ligante) e IL-3 (KATSAMBAS *et al.*, 1999). Sendo as maiores células fixas presentes no tecido conjuntivo, os mastócitos apresentam um diâmetro de 20 a 30 µm, ovóides e de um núcleo esférico, possuem vida longa, e mantêm a capacidade de proliferar após a sua maturação (ZAPPULLA *et al.*, 2002).

Os mastócitos não podem ser evidenciados por colorações rotineiras, sendo necessária uma coloração especial. Podem ser fusiformes, poliédricos ou estrelados, porém possuem uma característica específica importante: a existência de grânulos metacromáticos no citoplasma, também tem a capacidade de alterar a cor do corante, isso se deve à presença dos ácidos mucopolissacarídeos, possuem heparina e uma glicosaminoglicana sulfatada, levando a uma metacromasia característica da célula (CURRY *et al.*, 1998).

Além da heparina, os grânulos apresentam proteases neutras, histamina, fator quimiotático para neutrófilos, aril-sulfatase, e fatores quimiotáticos para eosinófilos, onde tais substâncias são chamadas de mediadores pré-formados, sendo assim, também capazes de sintetizar leucotrienos e prostaglandina, a partir dos precursores do ácido aracdônico. Os mediadores chamados de secundários são sintetizados após a ativação dos mastócitos, sendo que não há um armazenamento dos grânulos nos mastócitos, onde são produzidos e liberados imediatamente (GARTNER & HIATT, 1997).

Referindo-se à morfologia ultraestrutural do mastócito, observa-se que os mesmos na forma imatura, presentes na circulação sanguínea se apresenta como precursores agranulares, onde posteriormente se desenvolvem em grânulos após migrarem para os tecidos conjuntivos, dispendo de um núcleo grande com sua cromatina dispersa, grande nucléolo e numerosos ribossomos dispostos em rosetas ligados ao retículo endoplasmático ou no citoplasma, já os mastócitos maduros apresentam seus grânulos secretores ligados à sua membrana, são pouco evidentes, sua cromatina é moderadamente condensada, possuem um núcleo único,

pequenos complexos de Golgi e sua membrana celular apresentam dobras (DVORAK, 1985).

Os mastócitos estão localizados no sistema respiratório, pele, gênito-urinário, trato gastrointestinal e próximo aos vasos sanguíneos e linfáticos. Tem um importante papel em reações crônicas, sendo células-chave em reações relacionadas a alergias agudas (IWATA *et al.*, 2000). Existem dois tipos de mastócitos, ou seja, mastócitos da mucosa (MM) e mastócitos dos tecidos conjuntivos (MC). Os mastócitos do tecido conjuntivo contêm heparina e estocam grandes quantidades de histamina, não sendo T-dependentes onde necessitam de C-kit bem como outros fatores de crescimento (MOTA, 1995).

Mastocitomas

Mastocitomas são caracterizados pela proliferação excessiva de mastócitos neoplásicos (JONES *et al.*, 1997) que se originam na derme (GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002), onde compreendem um grupo de processos caracterizados por um aumento de mastócitos na pele e em outros órgãos e sistemas. O sítio mais frequentemente afetado em pacientes com qualquer forma de mastocitoma é a pele (ROMÁN, 2005), existindo várias denominações para os tumores envolvendo mastócitos: tumor de células mastocitárias, mastocitoma ou sarcoma mastocitário (HOSPITAL VETERINÁRIO DO PORTO, 2003).

Etiologia

Não existe padrão hereditário dos mastocitomas e sua etiologia é ainda desconhecida. Em raras ocasiões foi encontrada uma associação entre o tumor e inflamações crônicas ou irritativas da pele. Não existem evidências de causas virais (HOSPITAL VETERINÁRIO DO PORTO, 2003).

Epidemiologia

Os mastocitomas estão entre os tumores mais frequentes com prevalência igual a 20%, em estudos realizados por MERLO (2000). Em estudo semelhante compreendendo um período de 18 anos, DIAS (2004) mostrou uma incidência de 14%. Os mastocitomas ocorrem em qualquer raça, porém se descreve uma maior incidência em cães da raça Boxer, Boston terrier, Bullmastiff, Bulldog, Setter Inglês, Labrador, Golden Retriever, Teckel e Weimaraner (LONDON & SEGUIN, 2003; THAMM & VAIL, 2007). Segundo NEVES *et al.* (2012), a raça Boxer foi a mais acometida pela neoplasia em um estudo retrospectivo de 25 casos. Neste estudo, não houve predisposição quanto ao sexo e idade.

Na Clínica Veterinária, 25% dos mastocitomas diagnosticados ocorrem em cães da raça Boxer ocorrendo sem predisposição por sexo. Tais tumores são diagnosticados com maior frequência em cães com idade média avançada, porém não se descarta sua ocorrência em animais jovens (MERLO, 2000). Ocorrem principalmente em cães com idade média de nove anos, contudo existem relatos em cães com três semanas a 19 anos (SCOTT *et al.*, 1996). Todos os animais jovens apresentaram mastocitomas bem diferenciados, segundo MERLO, (2000).

Sinais Clínicos

A aparência clínica do mastocitoma pode ser muito variada e assemelhar-se a numerosas lesões cutâneas, de etiologia neoplásica ou não. Por isso, este tumor é denominado por muitos autores como “o grande imitador” (MERLO, 2000). Em geral, a aparência clínica de um mastocitoma não permite estabelecer seu grau de malignidade e nem definir sua evolução. Existem tumores que se mantêm estáveis durante meses ou anos antes de desencadear um processo proliferativo. Em outras ocasiões, comportam-se de forma agressiva desde o princípio (OGILVIE & MOORE, 1995).

Os proprietários geralmente descrevem que as massas observadas no animal aumentam e diminuem de tamanho de forma periodicamente, e as diferenças de tamanho são consequência do edema local e da inflamação produzida pela liberação de histamina e enzimas proteolíticas (DOBSON & GORMAN, 1988). A manipulação mecânica do tumor durante o exame físico com retirada de amostras para exames complementares provoca a degranulação massiva dos mastócitos, levando a uma rápida inflamação da região e surgimento de eritema (MACY, 1986), esta reação é denominada “Sinal de Darier” e possui importante significado para o diagnóstico clínico do mastocitoma (OGILVIE & MOORE, 1995).

Os mastocitomas na pele se apresentam como nodulações avermelhadas na derme, não encapsuladas e de tamanho que varia de um a 30 cm de diâmetro (GOLDSCHMIDT & SHOFER, 2002; GOLDSCHMIDT & HENDRICH, 2002;). Raramente, o mastocitoma pode se apresentar na forma visceral disseminada e caracterizar-se principalmente por massas neoplásicas no baço, fígado, pulmão e linfonodos (POLLACK *et al*, 1991). Os tumores de mastócitos ocorrem com maior frequência na parte posterior do corpo do animal, sendo flanco e escroto os locais mais comuns. O tumor é percebido como uma massa saliente. Devido à liberação de histamina pelas células neoplásicas, são comuns: prurido, eritema e úlceras (JONES *et al*, 1997). Os mastocitomas cutâneos aparecem de duas formas: uma massa bem circunscrita, elevada e firme, podendo ou não ser avermelhada. Os bordos desta massa podem se assemelhar a uma bolha e o centro pode ser amarelo ou ulcerado. Esta forma nodular ocorre com maior frequência nos membros posteriores, abdômen, tórax e membros anteriores (GOLDSCHMIDT & SHOFER, 1992; MADEWELL, 2001; GOLDSMIDT & HENDRICH, 2002), sendo que a cabeça, o pescoço, escroto, períneo e cauda são menos afetados (GOLDSCHMIDT & SHOFER, 1992; GOLDSMIDT & HENDRICH, 2002;).

A segunda forma da doença consiste de uma massa mole, pouco definida que geralmente possui pêlos. Raramente é ulcerada ou avermelhada e pode ser confundida com um lipoma (HOSPITAL VETERINÁRIO DO PORTO, 2003), as metástases ocorrem nos linfonodos regionais em aproximadamente 76% dos casos. Órgãos como o baço, fígado e medula óssea são frequentemente afetados por metástases e com menor frequência, acomete pulmões, coração e rim (MACY, 1985; O'KEEFE, 1987).

Sinais paraneoplásicos

Os mastócitos neoplásicos apresentam granulações citoplasmáticas com quantidade variável de aminas vasoativas como heparina e histamina. Muitas vezes, estas substâncias podem estar aumentadas 25 a 50 vezes em relação a um mastócito típico (ROGERS, 1986). A liberação maciça dessas substâncias pode causar graves efeitos sistêmicos como a ulceração gastrointestinal (VAN PELT *et al.*, 1986), e coagulopatias (MACY, 1986). Sendo assim, a liberação das substâncias

químicas dos mastócitos também é responsável pelos sinais referidos na doença como hemorragias, inchaço, prurido, vômitos, diarreia e, em casos raros, choque e colapso (HOSPITAL VETERINÁRIO DO PORTO, 2003). É importante considerar que em algumas situações estes sinais descritos como paraneoplásicos podem chegar a provocar um quadro mais grave e urgente que o próprio tumor (MERLO, 2000), que são: surgimento de úlceras gastroduodenais, coagulopatias e retardo nos processos de cicatrização (LEMARIÉ *et al*, 1995).

Em 83% dos casos de mastocitomas em caninos, ocorrem úlceras gastroduodenais, localizadas no fundo gástrico, piloro e porção anterior do duodeno (LAMARIE *et al*, 1995; MACY, 1986). A presença de úlceras pode cursar de forma assintomática e produzir anorexia, vômitos (com ou sem sangue), diarreia, melena e anemia. Quando perfuradas, as úlceras podem produzir peritonite (ROGERS, 1993).

Alterações na coagulação são frequentemente associadas aos mastocitomas, sendo um dos sinais clínicos produzidos pelas úlceras gastroduodenais pode ser o primeiro motivo da consulta, visto que os proprietários não relacionam a presença de vômitos ao surgimento de uma massa cutânea que pode ter tido uma evolução lenta e pouco aparente. Os locais de coagulação que se manifestam como tendência a hemorragias durante a retirada cirúrgica ocorrem devido à liberação de heparina por parte dos mastócitos neoplásicos provoca problemas. Nesses casos, quando se realiza uma aspiração com agulha fina com finalidade diagnóstica, pode ocorrer sangramento persistente e de difícil controle (O'KEEFE, 1990).

Comportamento biológico

Alguns fatores são utilizados para avaliar o comportamento biológico dos mastocitomas como a taxa de crescimento, sinais sistêmicos, localização do tumor, estágio clínico e grau histopatológico (NEVES *et al.*, 2012).

O comportamento biológico dos mastocitomas varia de tumores de baixa malignidade até tumores extremamente malignos. Todos são considerados potencialmente malignos, sendo que 50% dos casos são realmente malignos (O'KEEFE, 1990).

Diagnóstico

O diagnóstico do mastocitoma é baseado essencialmente na citologia ou no exame histopatológico das lesões (MACY, 1986), mas deve seguir uma série de passos para a precisão ser alcançada.

A citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) trata-se de um método seguro que permite o diagnóstico do mastocitoma canino. No entanto, a histopatologia faz-se imperativa para a determinação do grau histopatológico da neoplasia e, conseqüentemente, para o delineamento adequado do tratamento, possibilitando o aumento da sobrevida. A frequência dos graus histopatológicos do mastocitoma canino se dá de forma semelhante, porém tende a decrescer do grau I ao III. Mastocitomas de grau elevado estão associados à menor sobrevida (FURLANI *et al.*, 2008).

Além disso, os aspirados com agulha fina de massas na derme ou no subcutâneo devem ser realizados no pré-operatório, já que o diagnóstico de mastocitoma influenciará no tipo e na extensão da intervenção cirúrgica (LONDON *et al.*, 1999).

A citologia revela uma população discreta de células redondas com quantidade moderada de citoplasma contendo grânulos citoplasmáticos na cor vermelho arroxeado de quantidades e tamanhos variáveis. As células possuem núcleo de redondos a ovais que podem ser mascarados pela intensa coloração de células altamente granuladas. Outras células que podem ser encontradas são os eosinófilos e fibroblastos. Tais grânulos podem ser corados com colorações hematológicas de rotina como Giemsa (THAM *et al.*, 2007).

A aspiração por agulha fina dos linfonodos adjacentes, mesmo em tamanhos normais, é necessária para a avaliação de metástases. O conhecimento sobre a extensão do tumor pode ser realizado também por ultrassom ou tomografia, porém os custos dessas técnicas são elevados e são justificados quando a localização do tumor não permite ampla margem excisional (THAM *et al.*, 2007).

Radiografias torácicas são indicadas para a observação de metástases pulmonares (THAM *et al.*, 2007).

A histopatologia é necessária para se observar a gradação e a margem atingida na retirada do tumor. A morfologia celular depende do grau de diferenciação celular. A maioria dessas células apresenta uma membrana celular distinta, um núcleo central e redondo e um número variável de grânulos citoplasmáticos que ficam azuis na coloração de hematoxilina e eosina (HE) ou roxos com a coloração de azul de toluidina. O colágeno varia de escasso a abundante e podem aparecer edemaciados ou hialinos. Podem aparecer agregados eosinofílicos (WELLE *et al.*, 2008). Podemos observar as diferenciações nas figuras 1, 2 e 3.

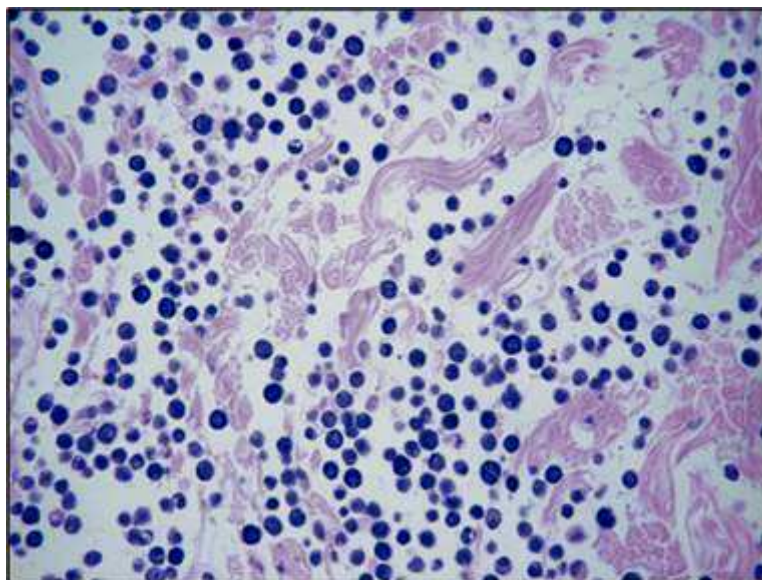


FIGURA 1: Mastocitoma bem diferenciado. Células desorganizadas separadas por feixes de colágeno. Citoplasma granuloso. Coloração Hematoxilina e Eosina. 400x (WELLE *et al.*, 2008).

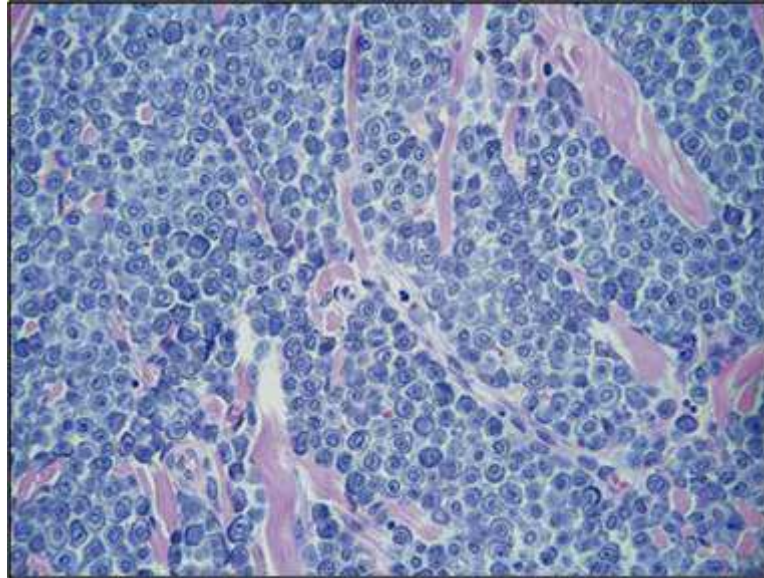


FIGURA 2: Mastocitoma pouco diferenciado. Células pleomórficas não granuladas, núcleos de dimensões variáveis e alto número de figuras mitóticas atípicas. Eosinófilos entremeados às células. Coloração Hematoxilina e Eosina 400x (WELLE et al., 2008).

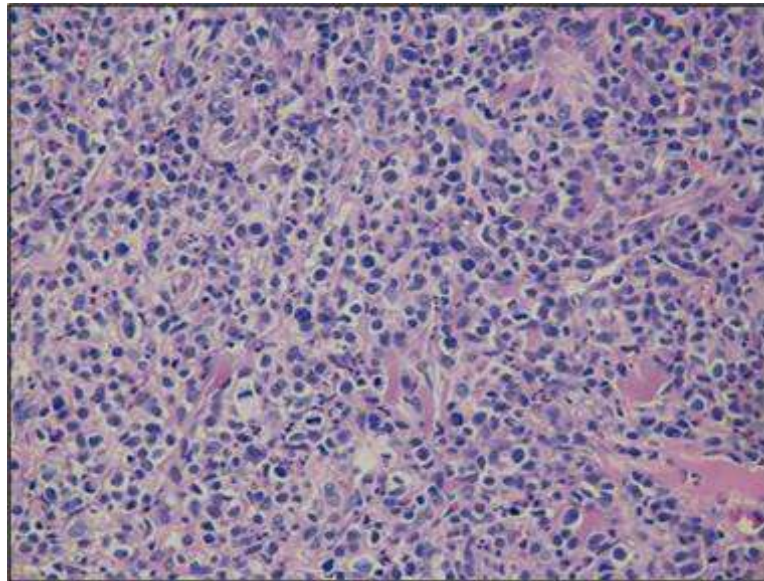


FIGURA 3: Mastocitoma pouco diferenciado. Células pleomórficas não granuladas, núcleos de dimensões variáveis e alto número de figuras mitóticas atípicas. Eosinófilos entremeados às células. Coloração Hematoxilina e Eosina 400x (WELLE et al., 2008).

PATNAIK, *et al.* (1984) desenvolveram uma classificação baseada no grau de anaplasia celular, avaliando critérios como diâmetro de núcleo e citoplasma, frequência de figuras de mitose, grau de pleomorfismo celular, natureza dos grânulos citoplasmáticos e a celularidade. Estas características têm sido utilizadas subjetivamente na classificação desses tumores com finalidade prognóstica. Eles

têm sido classificados em três graus. Os tumores de grau I representam 36% dos casos; os de grau II ou grau intermediário representam 45% dos casos e os de grau III, pouco diferenciados ou anaplásicos correspondem a 20-30% dos casos (PATNAIK *et al.* 1984). Como métodos adicionais usados para o diagnóstico dos mastocitomas, são utilizadas as colorações histoquímicas como azul de toluidina, tricrômico de Masson, azul alciano além da rotineira coloração de HE usada para graduação histológica dos tumores (SIMÕES *et al.*, 1994). Estes métodos são importantes principalmente para auxiliar o diagnóstico dos tumores pouco diferenciados (GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002).

Novos métodos e critérios têm sido inseridos na definição prognóstica do tumor. Dentre eles estão os métodos imunoistoquímicos com especificidade para marcar mastócitos tumorais (OZAKI *et al.*, 2002). Além destes, tem sido de valia a coloração com nitrato de prata para evidenciar a presença de regiões organizadoras nucleolares argirofílicas (AgNOR), as quais possibilitam a mensuração da proliferação celular (GOLDSCHMIDT & HENDRICK, 2002). A técnica de AgNOR permite marcar o DNA ribossomal e seus níveis de transcrição e com isso, visualizar o nucléolo e avaliar a variação no tamanho do mesmo (PLOTON *et al.*, 1986). Estudos com a técnica em neoplasias humanas mostram que o número de AgNORs em cada núcleo possui correlação com o grau histológico. Quanto maior o número de pontos intranucleares impregnados pela prata, pior é o prognóstico (BOSTOCK *et al.* 1989).

Apesar do sistema de graduação histológica seguir diversas características histológicas predefinidas, muitas vezes a classificação é subjetiva, pois patologistas podem determinar diferentes graus para o mesmo tumor. Essa subjetividade é mais acentuada em mastocitomas de diferenciação intermediária (grau II) (BOSTOCK *et al.*, 1989).

A imunoistoquímica é um método auxiliar de diagnóstico de extrema importância, e está sendo cada vez mais utilizada na rotina diagnóstica. Isso se deve a necessidade de diagnósticos precisos para determinar o tratamento e prognóstico, principalmente das neoplasias. Trata-se de uma metodologia relativamente prática, fácil de ser realizada, e pode ser utilizada em tecidos parafinados, congelados ou frescos (BARRA, 2006).

Em geral se define que os mastocitomas podem se “parecer com qualquer coisa e se comportar como qualquer coisa” (OGILVIE & MOORE, 1995), por isso deve ser incluído na lista de diagnóstico diferencial de qualquer massa cutânea (MERLO, 2000). Em algumas ocasiões os defeitos de coagulação local, causados pelos mastocitomas podem ser tão importantes que conferem à massa tumoral uma aparência de hematoma ou tumor vascular (MERLO, 2000).

Mastocitomas bem diferenciados são fáceis de diagnosticar em preparações histológicas de rotina (HE). Contudo, mastocitomas pouco diferenciados podem ser confundidos com outros tumores de células redondas (YAGER & WILCOCK, 1994). O método histoquímico azul de toluidina é importante, pois auxilia na confirmação do diagnóstico e, muitas vezes, permite diferenciar mastocitomas pouco diferenciados de outros tumores de células redondas (SIMÕES *et al.*, 1994).

Prognóstico

Na maioria dos casos de mastocitoma, o tempo de evolução é curto e, conseqüentemente, a sobrevida é baixa. Fatores que influenciam o tempo de

evolução até a consulta e o tempo de evolução após a consulta produzem efeito sobre a sobrevivência total (FURLANI *et al.*, 2008).

Para determinação do prognóstico do paciente com mastocitoma é recomendado o exame físico, com palpação de linfonodos e investigação quanto à presença de esplenomegalia e hepatomegalia, com objetivo de definir o estágio clínico do tumor. Além do exame físico, são aconselhados exames complementares como aspirado dos linfonodos com o uso de agulha fina, para avaliação citológica (LANGENBACH *et al.*, 2001), radiografias e ultrassonografias com a finalidade de detectar metástases (O'KEEFE, 1990). De todos os fatores prognósticos avaliados, o grau histopatológico é o mais importante. Em cães, existe uma correlação entre o grau e o tempo de sobrevivência do animal (PATNAIK *et al.*, 1984; ROGERS, 1993). Os tumores mais anaplásicos têm um maior potencial metastático e maior tendência a se disseminar e produzir afecções sistêmicas que os tumores classificados como grau I e II. Os animais com mastocitomas de grau I têm um tempo de sobrevivência duas vezes maior que os que apresentarem o tumor de grau II e seis vezes maior que portadores do tumor de grau III (PATNAIK *et al.*, 1984). Outros fatores que influenciam o prognóstico são a raça, localização e duração da enfermidade (MACY, 1986; ROGERS, 1993). Cães da raça Boxer possuem uma tendência maior a desenvolver mastocitomas bem diferenciados. Em cães, os tumores localizados na região perineal, inguinal, escrotal e prepúcio tendem a um comportamento mais agressivo, condicionando o portador a um menor tempo de sobrevivência. Quanto à duração da enfermidade, observa-se que massas pequenas crescem lentamente e permanecem localizadas durante longos períodos de tempo e apresentam melhor prognóstico que os tumores de crescimento rápido, com infiltração e com metástases (GERRITSEN *et al.*, 1998). Os tumores de grau I são geralmente menos agressivos e podem ser tratados com cirurgia. Os de grau II possuem malignidade moderada e são tratados com cirurgia agressiva com amplas margens de ressecção. Estes tumores possuem uma reduzida taxa de metastização. Os de grau III são bastante agressivos e metastizam frequentemente (HOSPITAL VETERINARIO DO PORTO, 2003).

Os tumores localizados nos membros possuem melhor prognóstico do que os localizados no tronco e pescoço, sendo que as neoplasias localizadas nas junções muco-cutâneas, como lábios, pálpebras, prepúcio e vulva são as que possuem pior prognóstico (HOSPITAL VETERINARIO DO PORTO, 2003).

Tratamento

A busca de um protocolo terapêutico mais adequado para o tratamento dos mastocitomas caninos tem sido um dos principais objetivos da oncologia veterinária (MERLO, 2000). Mastocitomas podem ser tratados com cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou a combinação dos três (WILLEMSE *et al.*, 1994; SCOTT *et al.*, 1996). O tratamento cirúrgico com amplas margens cirúrgicas é recomendado para mastocitomas localizados (TURREL *et al.*, 1988; VAIL, 1996). A radioterapia é utilizada em mastocitomas com excisão incompleta, recorrente e com metástases nos linfonodos regionais (FRIMBERGER *et al.*, 1997). Os agentes quimioterápicos, principalmente glicocorticóides, são usados para tratar mastocitomas sistêmicos ou quando não é possível realizar a ressecção dos mesmos (O'KEEFE, 1990; ROGERS, 1996). Os mastocitomas geralmente apresentam recidiva e morte com

frequência (KRAVIS *et al.*, 1996). A escolha de tratamento vai depender das condições do paciente além de fatores como classificação histopatológica, estágio clínico e grau do tumor (VAIL, 1996).

Uma terapia adjuvante pré-cirúrgica com prednisona é recomendada para a redução da carga tumoral e posterior ressecção do tumor com margens mais delimitadas (WELLE *et al.*, 2008).

Os corticóides são os fármacos que tem demonstrado maior eficácia no tratamento dos mastocitomas (LEMARIÉ *et al.*, 1995; OGILVIE & MOORE, 1995). A maior parte dos animais manifesta uma resposta inicial positiva sendo uma boa alternativa de tratamento nos casos de mastocitomas de grande tamanho. Recomenda-se o uso de prednisona durante 10 a 15 dias para diminuir o tamanho do tumor e realizar o procedimento cirúrgico com abordagem mais segura (MERLO, 2002). Outros protocolos quimioterápicos sugerem o emprego de vinblastina, ciclofosfamida, hidroxiurea ou lomustina combinados com a prednisona (GERRITSEN *et al.*, 1998; TYLER *et al.*, 1999).

Entre as várias terapias adjuvantes propostas são citadas: quimioterapia, radioterapia, criocirurgia, hipertermia, braquiterapia intralesional, além de outras (THAMM & VAIL, 2007).

Excisão Cirúrgica

O tratamento de eleição para massas solitárias e bem delimitadas é a cirurgia, esta realizada com amplas margens cirúrgicas, no mínimo de 3cm nas laterais e em profundidade (FOX, 1998). Alguns autores recomendam ampliar a margem para 5cm se a zona de localização do tumor permitir (FRIMBERGER *et al.*, 1997). Com cirurgias conservadoras, mais de 50% dos mastocitomas apresentam recidivas (MACY, 1986). Com cirurgias agressivas o índice de recidivas alcança 30% dos casos (LAMARIE *et al.*, 1995; OGILVIE & MOORE, 1995). É recomendado re-intervenção imediata caso as margens cirúrgicas da lesão mostrem infiltração após a avaliação histopatológica (ROGERS, 1996), estes tumores podem se apresentar como massas macroscopicamente detectáveis, como também na forma microscópica, estendam-se além das bordas palpáveis (SIMPSON *et al.*, 2004).

Em casos de mastocitoma de grau II ou de diferenciação intermediária, é recomendada a utilização de radioterapia quando não for possível a extirpação completa (FRIMBERGER *et al.* 1997). Em mastocitomas múltiplos, disseminados, em casos de neoplasia sistêmica, tumores não operáveis e tumores anaplásicos extirpados se recomenda o uso de quimioterapia sistêmica (ROGERS, 1993; OGILVIE & MOORE, 1995).

As amputações devem ser indicadas em casos de tumores em extremidades. Tumores de grau intermediário incompletamente excisados, tratados com radioterapia adjuvante podem resultar de um a dois anos de intervalo livre da doença de 81% a 95% dos casos (POIRIER *et al.*, 2006), segundo SEGUIN *et al.*, 2006, a recisão incompleta do tumor de grau II acarreta em recorrência em 23% dos casos. A recidiva tumoral é comum após excisão cirúrgica como única forma de tratamento (LAVALLE *et al.*, 2004).

Radioterapia

A radioterapia pode ser aplicada no pré-operatório a fim de reduzir a massa tumoral. Em baixas doses de 40-45 Gy ou protocolos hipofracionados, a radioterapia pode controlar o tumor em cerca de um ano em 44% a 78% dos casos. Doses maiores, como as de até 57 Gy devem ser reservadas para locais não operáveis (LARUE & GILLETTE, 2007), os tratamentos combinados com cirurgia e radioterapia melhoram o controle tumoral, principalmente em casos em que a cirurgia apenas não controla a doença e em casos estéticos (LARUE & GILLETTE, 2007).

Quimioterapia

O uso da quimioterapia como tratamento de mastocitomas é indicado para tumores com alto grau, disseminados, tumores não operáveis, e em doenças microscópicas, neste caso, quando a radioterapia (a opção principal para o tratamento dessa doença) não for indicada (NEVES *et al.*, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo pode determinar que os mastocitomas sejam os tumores cutâneos mais comuns em cães. Há uma classificação baseada no grau de anaplasia celular, avaliando critérios como diâmetro de núcleo e citoplasma, frequência de figuras de mitose, grau de pleomorfismo celular, natureza dos grânulos citoplasmáticos e a celularidade. Estas características têm sido utilizadas subjetivamente na classificação desses tumores com finalidade prognóstica, variando do grau I ao III. A proporção de coloração de Azul de Toluidina é um parâmetro importante, onde se observa uma coloração mais intensa nos tumores melhor diferenciados, ou seja, os classificados como grau I. Parâmetros morfométricos aliados a parâmetros morfológicos de graduação dos mastocitomas conferem maior confiabilidade ao diagnóstico. Tais tumores devem ser avaliados, segundo seu comportamento biológico como a taxa de crescimento, sinais sistêmicos, localização do tumor, estágio clínico e grau histológico. O diagnóstico do mastocitoma é baseado essencialmente na citologia ou no exame histopatológico das lesões. O prognóstico dessa patologia é de reservado a ruim, já que, na maioria dos casos de mastocitoma, o tempo de evolução é curto e, conseqüentemente, a sobrevida é baixa. Mastocitomas podem ser tratados com cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou a combinação dos três. Novos estudos devem ser realizados em relação ao tratamento, devido à extrema importância desse tumor na clínica e cirurgia de pequenos animais.

REFERÊNCIAS

AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R. Oncologia dermatológica. In:___ **Dermatologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Cap. 30, p.320-64, 1997.

BARRA, M. B. O uso da imunistoquímica no diagnóstico: indicações e limitações. **Revista da AMRIGS**, v.50, n.2, p.173-184, 2006.

BOSTOCK, D. E.; CROCKER, J.; HARRIS, K.; SMITH, P. Nucleolar organiser regions as indicators of post-surgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumors. **British Journal of Cancer**, v.59, p.915-918, 1989.

CURRY A., *et al.*, Evidence for in vivo mitosis by granule-containing mast cells from canine mastocytomas. **Virchows Archiv.**, v.433, p.465-70, 1998.

DIAS, M. C. F. Neoplasias de pele em caninos e felinos. Estudo comparativo com processos idênticos na espécie humana. Monografia (Especialização em Agentes Infecto Parasitários de Interesse Humano) Fundação Universidade Federal de Rio Grande, Rio Grande, 2004.

DOBSON, J. M.; GORMAN, N. T. A clinical approach to the management of skin tumors in the dog and cat. In: **Practice**, 10 p. 55-68, 1988.

DVORAK, A. M. Ultrastructural Analysis of Human Mast cells: Biological Aspects. **Chemical Immunology**. Basel: Karger, v. 61, p. 1-33. 1985.

FOX, E. L. Mast cell tumors. In: MORRISON, B. W. **Cancer in dogs and cats medical and surgical management**. 1.ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, p.479-488, 1998.

FRIMBERGER, A. E.; MOORE, A. S.; LaRUE, S. M.; GLIATTO, J. M.; BENGSTON, A. E. Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog; 37 cases (1989-1993). **Journal of the American animal Hospital Association**, v.33, p.320-324, 1997.

FURLANI, J. M. et al. Mastocitoma canino: estudo retrospectivo. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 1, p. 242-250, jan./mar., 2008.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de Histologia: em cores**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 93-97p. 1997.

GERRITSEN, R. J.; TESKE, E.; KRAUS, J. S.; RUTTERMAN, G. R. Multiagent chemotherapy for mast cell tumors in the dog. **Veterinary Quality**, v. 20, p. 28-31, 1998.

GOLDSCHMIDT, M.H.; HENDRICK, M.J. Tumors of the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D.J. (Ed.). **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Ames: Iowa State. Cap.3, p.105-109, 2002.

GOLDSCHMIDT, M. H.; SHOFER, F. S. Melanoma. In: **Skin tumor of the dog & cat**. Pergamon Press, New York, New York, pp. 131-141, 1992.

HAAKE, A.; SCOTT, G. A.; HOLBROOK, K. A. Structure and function of the skin: overview of the epidermis and dermis. FREINKEIL, R.K.; WOODLEY, D.T In: **the Biology of the Skin**. p.15-17, 1 ed. New York: The Parthenon Publishing Group, 2000.

HOSPITAL VETERINÁRIO DO PORTO. Mastocitoma/Oncologia. Disponível em: <<http://www.hospvetporto.pt/artigos/detalhe/52>> Acesso em: 23 jan. 2006.

IWATA N., *et al.*, Canine extracutaneous mast-cell tumours consisting of connective tissue mast cells. **Journal of Comparative Pathology.**, v.123, p.306-10, 2000.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária** 6ª edição ed. Manole. p.880-881. 1997.

KATSAMBAS, A. D.; KARPOUZIS, A. J.; KOUMANTAKI-MATHIOUDAKI, E.; JORRIZZO, J. L. Mastocytosis with skin manifestations: current status. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v.13, p.155-165, 1999.

KRAVIS, L. D.; VAIL, D. M.; KISSEBERT, W. C. *et. al.* Frequency of argyrophilic nucleolar organizer regions in fine-needle aspirates and biopsy specimens from mast cell tumors in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**. Vol 209, n. 8, p. 1418-1420, 1996.

LARUE, S. M.; GILLETTE, E. L. Radiation therapy. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; eds. **Small Animal Clinical Oncology**, 4th edn. Philadelphia, PA: Saunders: 193–210, 2007.

LANGENBACH, A. *et al.* Sensitive and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. **Journal of American Medical Association**, v.218, n. 9, p.1424-1428, 2001.

LAVALLE, G. E.; ARAÚJO, R. B.; CARNEIRO, R. A. Tratamento clínico e cirúrgico de mastocitoma em cães. **A Hora Veterinária**, v. 23, n.138, p.21-28, 2004.

LEMARIÉ, J. R.; LEMARIÉ, L. S.; HEDLUND, S. C. Mast cell tumors: Clinical management. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.17, n.9, p1085-1101, 1995.

LONDON, C. A.; GALLI, S. J.; YUUKI, T.; HU Z-Q; HELFAND, S. C.; GEISLER, E. N.; Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. **Experimental Hematology** 27:689–97, 1999.

LONDON, C. A.; SEGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. **Veterinary Clinics of North América: Small Animal Practice**, v.33, n.3, p. 473-489, 2003.

MACY, D. W. Canine mast cell tumors. **Veterinary Clinics of North América: Small Animal Practice**, v.15, n.4, p. 783-803, 1985.

MACY, D. W. Canine and feline mast cell tumors. In: KAL KAN SYMPOSIUM,10, 1986 **Proceedings**, p.101-111, 1986.

MADEWELL, B. R. Celular Proliferation in tumors: a review of methods, interpretation, and clinical applications. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v.15, p. 334-340, 2001.

MERLO, E. M. Mastocitoma Cutâneo Canino: Un Reto Para El Veterinário. **Profesión Veterinaria**, año 12 n. 47, mayo-junio 2000. Disponível em: <http://www.colvet.es/Madrid/revista/may_jun_00/casoclinico.htm> Acesso em: 23 jan. 2012.

METCALFE, D.; MEKORI, J; ROTTEM, M. **Mast cell ontogeny and apoptosis**. *Exp Dermatol* 4: 227- 30, 1995.

MOTA, I. The mast cell revisited. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.28, p.895-901, 1995. MOULTON, J. E. **Tumors in domestic animals**. 3.ed. University of California Press, p. 672. 1995.

NEVES, C. C.; BRACCIALI, C. S.; HATAKA, A.; FELICIANO, M. A. R. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Issn: 1679-7353. Ano ix, número 18, janeiro de 2012.

O'KEEFE D. A. Canine mast cell tumors.**Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. V.20, n.4, p.1105-1115, 1990.

O'KEEFE D. A. Systemic mastocytosis in 16 dogs. **Journal of the veterinary intern. medicine**. V.1 (2), p.75-80, 1987.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Managing the veterinary câncer patient. **Veterinary Learning System**, Treton (NJ) p. 503-510, 1995.

OZAKI, K.; YAMAGAMI, T.; NOMURA, K.; NARAMA.I. Mast cell Tumors of the Gastrointestinal Tract in 39 Dogs. **Veterinary Pathology**, v.39, p.557-564, 2002.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MacEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumors: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**, v. 21, p. 469-474, 1984.

PLOTON, D.; MENAGER, M.; JEANNESSON, P.; HIMBER, G.; PIGEON, F.; ADNET, J.J. Improvement in the staining and in the vizualization of the arguophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. **Histochemical Journal**, v.18, p. 5-14, 1986.

POIRIER, V. J.; ADAMS, W. M.; FORREST, L. J.; GREEN, E. M.; DUBIELZIG, R. R.; VAIL D. M. Radiation therapy for incompletely excised grade II canine mast cell tumors. **Journal of the American Animal Hospital Association**; 42: 430–4, 2006.

POLLACK, J. M.; FLANDERS, A. J.; JOHNSON, C. R. Disseminated malignant mastocytoma in a dog. **The Journal of the American Animal Hospital Association**, v.27, n.4, p.435-440, 1991.

ROGERS, K. S. Commom question about diagnosing and treating canine mast cell tumors. **Veterinary Medicine**., v.88, p.246-250, 1993.

ROGERS, K. S. Mast cell tumors: dilemmas of diagnosis and treatment. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, n.1, p.87-102, 1986.

ROMÁN, G. Z. **Mastocitosis**. Disponível em : <www.med.ucv.ve/ftproot/RondonLugo/capitulo22.pdf> Acesso em outubro 2011.

SCOTT, W. D.; MILLER, H. W.; GRIFFIN, E. C. **Dermatologia de pequenos animais**. Tradução: Cid Figueiredo. 5. ed. Rio de Janeiro: Interlivros. Tradução de Small Animal Dermatology, 1996.

SEGUIN, B.; BESANCON, M. F.; MCCALLAN J. L. et al. Recurrence rate, clinical outcome, and cellular proliferation indices as prognostic indicators after incomplete surgical excision of cutaneous grade II mast cell tumors: 28 dogs (1994–2002). **Journal of Veterinary Internal Medicine**; 20: 933–40, 2006.

SIMÕES, J.C.P.; SCHONING, P.; BUTINE, M. Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. **Vet. Pathol.**, v.31, p.637-647, 1994.

SIMPSON, A. M.; LUDWIG, L. L.; NEWMAN, S. J.; BERGMAN, P. J.; HOTTINGER, H. A.; PATNAIK, A. K. Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumours in dogs; **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.224, p. 236-240, 2004.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Mast cell tumors In: WITHROW, S.J., MAC EWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**, p.402 – 424, 2007.

TURREL, J. M.; KITCHELI, B. E.; MILLER, L. M.; THÉON, A. Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumors in 85 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.193,n.8, p.936-940, 1988.

TYLER, R. D.; COWELL, R. L.; MEINKOTH J. H. Cutaneous and subcutaneous lesions. In: Cowell, R.L.; Tyler,R.D.; Meinkoth, J.H. (ed): **Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat**. Mosby, San Luis. P. 20-51, 1999.

VAIL, D. M. Mast cell tumors. In WITHROW, S. J. & MACEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders, 589 p. cap. 16. p 192-210. 1996.

VAN PELT, D. R.; FOWLER, J. D.; LEIGHTON, F. A. Multiple Cutaneous Mast Cell Tumors in a Dog: A Case Report and Brief Review. **Can Vet J**. July; 27(7): 259–263, 1986.

WELLE, M. M.; CARLA ROHRER BLEY, C. R.; JUDITH HOWARD, J.; RÜFENACHT, S. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary Dermatology**. V. 19, N. 6, p. 321–339, December 2008.

WILLEMSE, P. H. B.; BOONSTRA, H.; DE VRIES, E. G. E. Chemotherapy dose-escalation with hemopoietic growth factor support in ovarian cancer. **Seminars in oncology**, 1994;21(6 Suppl 16):44-50, 1994.

WITHROW, S. J. Whi Worry About Cancer in Pet Animals? In: WITHROW, S.J., MAC EWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**, p. xv – xvii, 2007.

YAGER, J. A.; WILCOCK, B. P. **Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat: dermatopathology and skin tumors**. London: Mosby-Year Book. 302p, 1994.

ZAPPULLA, J. P.; AROCK, M.; MARS, L.T. et al. Mast cells: new targets for multiple sclerosis therapy? **J. Neuroimmunol.**, v.131, p.5-20, 2002.