

MELANOMA MIXOIDE METASTÁTICO EM CÃO: RELATO DE CASO

Anna Paula Botelho França^{1*}, Camila Issa Amaral², Luana Ferreira Marques Cordeiro¹, Rodrigo dos Santos Horta³, Enio Ferreira⁴, Daiana Yively Osorio Taborda⁵, Ayisa Rodrigues de Oliveira³

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – *Contato: annapaulabotf@gmail.com

²Discente no Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

³Docente do Curso de Medicina Veterinária e no Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

⁴Docente de Patologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

⁵ Discente no Programa de Pós-graduação em Patologia Geral - Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

Os tumores de melanócitos ou melanoblastos são de origem neuroectodérmica e ocorrem com maior frequência em cães, equinos e algumas raças de suínos¹. Esses tumores melanocíticos possuem comportamento biológico amplamente variável, podendo, quando malignos, apresentar metástases para linfonodos e outros órgãos^{2,3,4}. A maior frequência do melanoma no cão é descrita envolvendo a cavidade oral e a junção mucocutânea dos lábios. Podem ocorrer, também, casos com localização primária na pele pilosa, representando cerca de 10% da incidência desse tipo de neoplasia³.

Os subtipos e as variações citomorfológicas podem dificultar o reconhecimento do processo neoplásico do melanoma, principalmente quando há metástases⁵. A identificação dos padrões histológicos que essa neoplasia pode apresentar é de grande importância para exclusão de diagnósticos diferenciais e de neoplasias de outras origens.

O melanoma cutâneo acomete principalmente cães com idade entre 6 a 15 anos, sem predileção sexual. A predisposição racial é indicada, sendo o Schnauzer, Chow-Chow, Shar-pei e Scottish Terriers, raças a serem levadas em consideração. Em contrapartida, a predisposição racial em melanomas orais é principalmente observada nos Scottish Terriers, Golden Retrievers, Poodles e Dachshunds^{3,6}.

O critério de malignidade e prognóstico utilizado é, principalmente, baseado na observação do índice mitótico, sendo que a presença de três ou mais mitoses, indica um pior prognóstico¹. Nas características citomorfológicas das células neoplásicas, o pleomorfismo celular é uma característica bem observada. As células podem ser fusiformes, epitelioides, arredondadas, emanel de sinete, com citoplasma amplo e pálido (células claras), podendo ter associação de amplo espectro de estromas, como colagênico, mixoide, condroide e osteoide^{1,5}.

De forma rara e com prevalência não completamente elucidada, o melanoma mixoide é usualmente observado em casos com metástase associada. Clinicamente observa-se predominância amelanótica dos casos, com a histologia indicando elevado pleomorfismo celular, frequentemente fusiformes e dispostas de forma isolada ou em cordões, envolvidas por estroma mucinoso basofílico ao redor das células tumorais^{5,7}. Esse estroma é composto de ácidos mesenquimais ricos em mucopolissacarídeos (ácido hialurônico), e acredita-se que seja produzido pelas células mesenquimais do estroma como resposta às células estromais do tumor, ao invés de ser um produto das células tumorais^{7,8}. Como diagnósticos diferenciais do melanoma mixoide inclui-se uma gama de neoplasias mixoides benignas e malignas. As neoplasias malignas de tecidos moles que podem ser consideradas são o lipossarcoma, mixossarcoma, histiocitoma fibroso mixoide maligno, sarcoma fibromixoide de baixo grau, sarcoma miofibroblástico de baixo grau, condrossarcoma mixoide, mioepitelioma maligno, rabdomiossarcoma mixoide, sarcoma sinovial mixoide, sarcoma folicular de células dendríticas mixoide e cordoma metastático.

As colorações especiais histoquímicas são exames complementares que auxiliam na confirmação da linhagem melanocítica e do estroma mixoide. Torna-se essencial em melanomas amelanóticos e em variantes com células fusiformes. Em destaque, pode-se citar: a coloração *Alcian Blue*, que cora o estroma mixoide em azul⁸; e a coloração especial *Fontana-Masson* pode ser utilizada para a identificação de pigmentos de melanina quando não se identifica na coloração hematoxilina e eosina (H&E) e para diferenciação de outros tipos de pigmento, como hemossiderina³. Marcações imuno-histoquímicas como Melan-A, PNL2, TRP-1 e TRP-2, apresentam alta especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de neoplasias melanocíticas orais e cutâneas caninas, auxiliando na confirmação do diagnóstico³.

A identificação imuno-histoquímica de Ki67, uma proteína nuclear, em melanomas, indica o índice proliferativo, desempenhando um papel importante no prognóstico¹⁰.

Portanto, objetiva-se relatar um caso incomum de melanoma com padrões mixoides em cavidade oral e pele pilosa, com metástase para o baço e micrometástase hepática em um cão, assim como caracterizar as características histológicas observadas e o comportamento tumoral dessa variação.

RELATO DE CASO E DISCUSSÃO

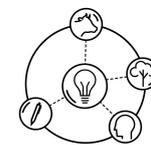
Foi recebido no Setor de Patologia Veterinária da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, de um canino, fêmea, de 13 anos de idade, da raça Schnauzer, quatro fragmentos de tecido e o baço para análise histopatológica fixados em formalina tamponada 10%. Os fragmentos foram: fragmento de pele pilosa com nódulo em região escapular, por informação, de 3,4 x 2,1 x 1,1 cm, em seus maiores eixos, com um nódulo de 1,9 x 1,0 x 1,1 cm, em seus maiores eixos, elevado, ulcerado, amarronzado, superfície lisa e firme; fragmento de mucosa oral/lábio inferior, por informação, de 1,8 x 1,4 x 1,1, em seus maiores eixos, com um nódulo de 1 x 1,5 x 0,8 cm, em seus maiores eixos, branco, firme e sólido; dois fragmentos de fígado de 0,5 x 0,5 x 0,4 cm, em seus maiores eixos, sem alterações macroscópicas evidentes; e o baço de 20 x 6 x 1,3 cm, em seus maiores eixos, com nódulo em terço médio de 3,5 x 1,5 x 2,5 cm, em seus maiores eixos, branco, firme e sólido, sendo, ao corte, sólido, branco, e com área central amarelada e friável. O restante do parênquima do órgão estava difusamente vermelho-escuro.

Anterior ao encaminhamento para análise histológica foi realizada a citologia do nódulo observado na pele e no baço, que sugeriu mixossarcoma, que também é uma neoplasia rara, mas de origem fibroblástica com produção de matriz mixoide, infiltrativa, sendo um diferencial para melanoma amelanocítico mixoide¹¹.

Microscopicamente, na pele pilosa, na derme superficial e profunda havia neoplasia mesenquimal maligna, mal delimitada, infiltrativa e densamente celularizada. As células estavam dispostas em feixes multidirecionais e em agrupamentos e ninhos, sustentadas por um estroma fibrovascular delgado e em áreas multifocais com discreta quantidade de matriz extracelular amorfa e fracamente basofílica, coradas em azul pela coloração histoquímica de *Alcian Blue*. A neoplasia era composta predominantemente por células fusiformes intercaladas por abundantes ninhos de células poligonais de aspecto epitelióide. O citoplasma se apresentava amplo e eosinofílico e em ocasionais células foram observados pigmento preto e granular intracitoplasmático, positivos para coloração histoquímica de *Fontana Masson* (melanócitos). Os núcleos variavam de médios a grandes, sendo redondos a ovalados, com a cromatina vacuolizada e com nucléolos únicos e evidentes. A anisocitose, e a anisocariose, o pleomorfismo celular e o pleomorfismo nuclear eram acentuados. Foram visualizadas 47 figuras de mitose em 10 campos de 400x, equivalente a 2,37mm² (melanoma amelanótico) (Figura 1).

A avaliação histológica do nódulo em cavidade oral demonstrou mucosa e submucosa com neoplasia com as mesmas características da observada na pele pilosa, havendo também moderada matriz fracamente basofílica e amorfa, corada em azul pela coloração especial de *Alcian Blue*, citoplasma amplo e eosinofílico; raras células com pigmento preto e granular intracitoplasmático, positivos para coloração histoquímica de *Fontana Masson* (melanoma amelanótico) (Figura 1).

No baço, a histologia também indicou as características da neoplasia mesenquimal maligna supracitada (Figura 1). No entanto, destaca-se algumas características diferentes encontradas. As células estavam



dispostas em feixes multidirecionais, sustentadas por um estroma fibrovascular delgado, de aspecto sarcomatoso e, por vezes, entremeadas por quantidade abundante de matriz extracelular amorfa e fracamente basofílica, compatível com mucina pela coloração de *Alcian Blue* (Figura 1). As células neoplásicas eram predominantemente fusiformes e, esporadicamente, com formato estrelado, citoplasma eosinofílico, de limites imprecisos. Frequentemente foram observadas células binucleadas e multinucleadas. A anisocitose e anisocariose eram intensas e o pleomorfismo nuclear e celular eram moderados. Foram visualizadas 26 figuras de mitose, típicas e atípicas, em dez campos de 400x, equivalente a 2,37mm².

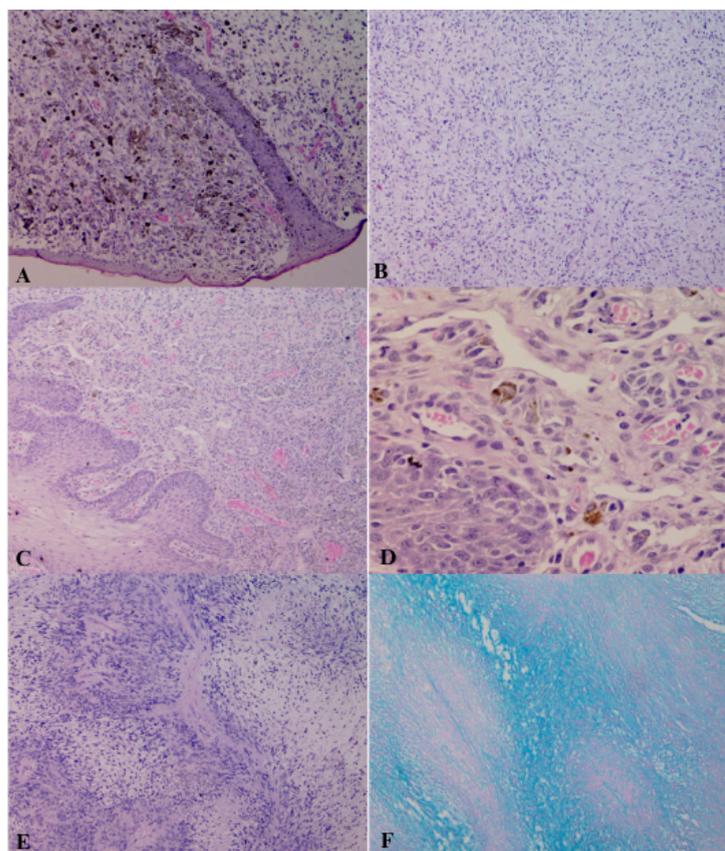


Figura 1: A. Pele pilosa, epiderme, com células neoplásicas com pigmento preto e granular intracitoplasmático. H&E. Obj 10x B. Pele pilosa, evidência do estroma com matriz mixoide. H&E. Obj 10x. C. Cavidade oral H&E. Obj 10x. Células neoplásicas com presença de pigmento intracitoplasmático. H&E. Obj 40x. D. Cavidade oral H&E. Obj 40x. Células neoplásicas com presença de pigmento intracitoplasmático. H&E. E. Baço, matriz fracamente basofílica e amorfa. H&E. Obj 10x F. Baço, evidência do estroma com matriz mixoide corado em azul. Alcian Blue. Obj 10x. (Fotos cedidas pela M. V. Prof^a Ayisa R. de Oliveira).

Por fim, fragmentos de fígado evidenciaram em um espaço porta, discreta quantidade de células neoplásicas fusiformes semelhantes às descritas anteriormente (micrometástase de melanoma amelanótico). Com hepatócitos difusamente repletos de vacúolos pequenos, mal delimitados e claros, positivos para a coloração histoquímica de ácido periódico de Schiff (degeneração glicogênica). No interior de veias porta, multifocais, e nos capilares sinusoides havia discreta a moderada quantidade de neutrófilos (leucocitose).

De forma complementar, foi realizada as marcações imuno-histoquímicas de Melan-A, PNL2, que por apresentarem especificidade e sensibilidade alta para o diagnóstico de neoplasias melanocíticas amelanocíticas orais e cutâneas caninas, auxiliaram na confirmação definitiva da suspeita do melanoma mixoide e exclusão dos diferenciais considerados em todos os fragmentos e tecidos avaliados. Ademais foi feito a marcação Ki67, para avaliar o índice proliferativo. Conforme já comentado, a confirmação dessa neoplasia é desafiadora devido a sua raridade, características

semelhança com outros tipos tumorais e por ser pouco pigmentado. Diante disso, foram feitas lâminas dos fragmentos cutâneo, da mucosa oral e do baço, para as marcações supracitadas, sendo todos positivos (Figura 2).

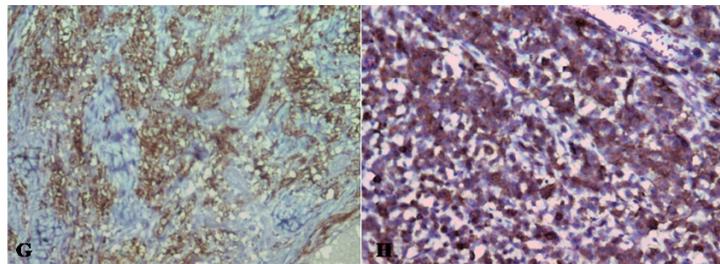


Figura 2: G. Mucosa oral. Positiva para marcação. PNL-2. H. Pele pilosa. Positiva para marcação. PNL-2. (Fotos cedidas pela M. V. Prof^a Ayisa R. de Oliveira).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O melanoma mixoide é uma condição rara em cães, e pouco relatada na literatura. Visto que o comportamento dessa neoplasia é pouco conhecido, é importante a discussão a respeito do seu eventual acometimento e malignidade, para evitar diagnósticos equivocados e planos terapêuticos ineficazes. Com esse relato foi possível ter uma ampla noção dos diagnósticos diferenciais, além de compreender a importância das técnicas diagnósticas realizadas e suas limitações. A citologia pode dar um direcionamento de neoplasmas com características mixoides, mas nesse caso sugeriu um diagnóstico diferente do confirmado pela histologia. Com isso, ressalta-se a importância da avaliação histológica e a conclusão do diagnóstico com o uso da imuno-histoquímica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- MAULDIN, E. A. & PETERS-KENNEDY, J. **Integumentary System**. In: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals, 6^a ed., Toronto: Saunders Elsevier, 2015.
- 2- SMEDLEY, R. C.; SEBASTIAN, K.; KIUPEL, M. **Diagnosis and Prognosis of Canine Melanocytic Neoplasms**. Veterinary Sciences, v. 9, n. 4, p. 175, 6 abr. 2022.
- 3- GOLDSCHMIDT, M. H. & GOLDSCHMIDT, K. H. **Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin**. In: Meuten DJ. Tumors in domestic animals. 5 ed. Wiley Blackwell, 2017.
- 4- SILVA et al. **Metastatic Digital Chondrogenic Melanocytic Tumour in a Dog**. Journal of comparative pathology, v. 190, p. 13–18, 1 jan. 2022.
- 5- LOWE, L. **Metastatic melanoma and rare melanoma variants: a review**. Pathology, dez. 2022.
- 6- BERGMAN, P. J. **Canine Oral Melanoma**. Clinical Techniques in Small Animal Practice, v. 22, n. 2, p. 55–60, mai. 2007.
- 7- UZUNCAKMAK, T. et al. **Primary myxoid melanoma with dermoscopic findings**. Dermatology Practical & Conceptual, v. 7, n. 2, 30 abr. 2017.
- 8- FELTY, C. C. et al. **Fine needle aspiration of malignant melanoma with myxoid features: A case report with molecular analysis**. Diagnostic cytopathology (Online), v. 48, n. 4, p. 390–395, 24 dez. 2019.
- 9- MAGRO, C. M.; CROWSON, A. N.; MIHM, M. C. **Unusual variants of malignant melanoma**. Modern Pathology, v. 19, n. 2, p. S41–S70, 1 fev. 2006.
- 10- KORABIOWSKA, M. et al. **Proliferative activity in the progression of pigmented skin lesions, diagnostic and prognostic significance**. Anticancer research, v. 20, n. 3A, p. 1781–5, 2000
- 11- HENDRICK, M. J. **Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues**. In: MEUTEN, D. J. Tumors in domestic animals. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, 2017.