

## CARCINOMA INDIFERENCIADO DE PÂNCREAS EXOCRINO EN PERRO: DESCRIPCIÓN DE CASO

Sabrina Oliveira dos Santos<sup>1</sup>  
Priscila Pavini Cintra<sup>2</sup>  
Carlos Fonseca-Alves<sup>3</sup>  
Oscar Rodrigo Sierra Matiz<sup>4</sup>  
Geórgia Modé Magalhães<sup>5</sup>  
Ângelo de Sousa Jorge<sup>1</sup>  
Sabryna Gouveia Calanzans<sup>2</sup>

### RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo describir un caso de carcinoma de páncreas exocrino en un paciente canino, macho, raza Poodle de 10 años de edad. El motivo de la consulta fue orina oscura e ictericia. El animal presentaba sintomatología inespecífica junto con hallazgos físicos inconclusos. En ecografía abdominal se logró visualizar un nódulo en cuerpo de páncreas que fue confirmado bajo laparotomía exploratoria. El diagnóstico se corroboró con biopsia del tejido pancreático y marcación inmunohistoquímica. El tejido fue negativo para insulina, glucagón, somastatina y vimentina; y positivo para citoqueratina (AE1/AE3) y citoqueratina 19. El diagnóstico fue de carcinoma de páncreas exocrino. El paciente evidenció una respuesta clínica desfavorable que lo llevo a la muerte siete días después. En la necropsia se observó un notable cambio estructural en páncreas y evidencia de metástasis en órganos adyacentes no antes percibidos en la laparotomía demostrando así la agresividad de este tipo de tumor.

**Palabras clave:** neoplasia, inmunohistoquímica, citoqueratina, metástasis.

## CARCINOMA INDIFERENCIADO DE PÂNCREAS EXÓCRINO EM CÃO: RELATO DE CASO

### RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo descrever um caso de carcinoma de pâncreas exócrino em um paciente canino, macho, da raça Poodle de 10 anos de idade. A queixa principal foi de urina escura e icterícia. O animal apresentava sinais inespecíficos além de achados físicos inconclusivos. No ultrassom abdominal conseguiu-se observar um nódulo no corpo do pâncreas que foi confirmado na laparotomia exploratória. O diagnóstico foi feito por biopsia do tecido pancreático e marcação imuno-histoquímica. O tecido foi negativo para insulina, glucagon, somastatina e vimentina, e positivo para citoqueratina (AE1/AE2) e citoqueratina 19. O diagnóstico foi de carcinoma de pâncreas exócrino. O paciente desenvolveu uma resposta clínica desfavorável e foi a óbito após sete dias da cirurgia. Na necropsia foi observada uma acentuada mudança estrutural no pâncreas como também evidencia de

<sup>1</sup> Médico Veterinário autônomo.

<sup>2</sup> Universidade de Franca (UNIFRAN).

<sup>3</sup> Pós-doutorando do Departamento de Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu.

<sup>4</sup> Doutorando em Medicina Veterinária na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista, Campus de Jaboticabal.

<sup>5</sup> Docente do Instituto Federal Sul de Minas- Muzambinho.

metástase em órgãos adjacentes não antes percebidos na laparotomia exploratória, demonstrando assim, a agressividade deste tipo de tumor.

**Palavras-chave:** neoplasia, imuno-histoquímica, citoqueratina, metástase.

## UNDIFFERENTIATED CARCINOMA OF THE EXOCRINE PANCREAS IN DOG: CASE REPORT

### ABSTRACT

The aim of this article is to describe a case of carcinoma of the exocrine pancreas in a 10 year old, male, Poodle dog. The main complaint informed by the owner was dark urine and icterus. The animal was presented with an unspecified symptomatology and physical exam inconclusive. On abdominal ultrasound a nodule in the pancreas body was seen and confirmed under exploratory laparotomy. Final diagnosis was confirmed by biopsy of the tissue and immunohistochemistry evaluation. The tissue was negative for insulin, glucagon, somastatin and vimentin; and positive for cytokeratin (AE1/AE3) and cytoqueratin 19. Final diagnosis was carcinoma of the exocrine pancreas. The dog had a poor clinical response and died after seven days post-surgery. On necropsy a remarkable structural change of pancreas and regional metastatic disease were revealed; these findings were not seen on previously exploratory surgery, describing the aggressiveness of this type of tumor.

**Keywords:** neoplasia, immunohistochemistry, cytoqueratins, metastasis.

### INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de páncreas exocrino son extremadamente raras, representando menos de un 0,5% de todas las neoplasias malignas en perros. Existe mayor afección de animales adultos y de edad avanzada, sin predilección de sexo (1,2). Las razas más frecuentemente afectadas son el Cocker Spaniel, Airdale Terrier, Boxer y Labrador Retriever (2,3). Los factores de riesgo relacionados con la incidencia de tumores pancreáticos en perros no están bien esclarecidos (3). Sin embargo, en los humanos, la pancreatitis crónica puede representar un riesgo elevado para el desarrollo de esta neoplasia (4,5), al igual que en gatos, la diabetes mellitus puede ser un factor predisponente (6).

Las neoplasias del páncreas exocrino son de origen epitelial (3), clasificados como adenomas o carcinomas, siendo mayor la incidencia de carcinomas (2). La metástasis es una característica sobresaliente de las neoplasias malignas pancreáticas, siendo más frecuentes las metástasis en peritoneo, mesenterio, órganos gastrointestinales adyacentes, pulmones e hígado (1,2,7,8).

La mayoría de los pacientes no presentan síntomas en estadios iniciales del tumor, dificultando el diagnóstico precoz (9). A medida que evoluciona la enfermedad, los pacientes manifiestan dolor abdominal, pérdida de peso, vómito, anorexia, letargia y depresión (1,7).

En la mayoría de casos el diagnóstico es dado a partir de laparotomía exploratoria, la cual permite tanto la visualización del tumor primario y su metástasis, como la obtención de muestras para el examen histopatológico e inmunohistoquímico (2,3). Los marcadores tumorales son ampliamente utilizados en medicina humana, ayudando al diagnóstico precoz y al seguimiento de pacientes con tumores pancreáticos (4). Algunos marcadores como el antígeno CA 19-9 y mutaciones del gen Kras han estado presentes en más de un 90% de carcinomas pancreáticos y en lesiones metastásicas (4,5,10).

Este trabajo describe un caso de carcinoma pancreático exocrino de rápida evolución en un perro de raza Poodle que requirió confirmación inmunohistoquímica para el diagnóstico final.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un perro de raza Poodle, macho, de 10 años de edad, fue atendido en una clínica veterinaria privada por presentar orina oscura durante siete días. Durante la anamnesis y evaluación clínica, se evidenció ictericia en piel y mucosas. Se realizaron exámenes sanguíneos como hemograma completo, bioquímica sérica (alanino aminotransferasa - ALT, aspartato aminotransferasa - AST, bilirrubina total, fosfatasa alcalina (ALP), glicemia, urea y creatinina), serología para hemoparásitos (Erlíquiosis y Babesiosis), urianálisis y ecografía abdominal.

Se encontraron alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas (ALT: 193,2 UI/l, AST: 186,1 UI/l, ALP:132 UI/l) y bilirrubina (bilirrubina total: 13,9 mg/dl), junto con la visualización de cristales de bilirrubina en la orina. En la ecografía abdominal se observó la vesícula biliar distendida con paredes engrosadas, con presencia de ducto cístico y colédoco dilatado y tortuoso. En el cuerpo del páncreas fue visualizada un área heterogénea de contorno mal definido de 2 x 1,5 cm. Se indica la realización de una laparotomía exploratoria para corroborar la existencia de una masa tumoral. Previo al procedimiento, se realizaron radiografías torácicas con el fin de descartar la posible presencia de metástasis pulmonar.

Fue realizada laparotomía exploratoria encontrándose un nódulo blanquecino en porción medial de páncreas midiendo aproximadamente 1,5 x 1,5 cm con presencia de nódulos en mesenterio de aproximadamente 2 a 4 mm (Figura 1). No fue posible la remoción total del nódulo, por lo que solo se recolectaron muestras de páncreas y mesenterio para posterior estudio histopatológico. En el periodo pos operatorio el paciente permaneció con parámetros estables, sin embargo debido a complicaciones clínicas el animal falleció siete días después de la cirugía. Se realizó posteriormente necropsia del animal.

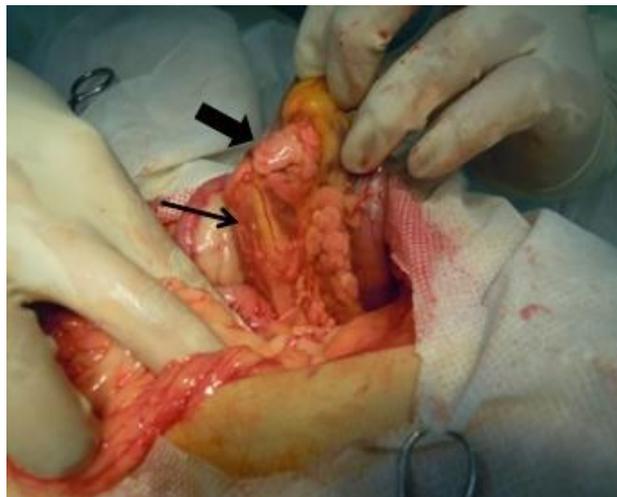


Figura 1. Imagen fotográfica de laparotomía exploratoria, perro. Se observa la presencia de nódulo en páncreas (flecha gruesa) de coloración blanquecina y de nódulos redondeados sobre el omento (flecha delgada).

Durante el procedimiento de necropsia se encontró una masa en páncreas de aproximadamente seis cm de diámetro la cual se extendía por todo el órgano, presentando múltiples nódulos irregulares de consistencia firme (figura 2A). Adicionalmente, se visualizaron puntos de necrosis e ictericia en todo el tejido pancreático (figura 2B). La

vesícula biliar se evidenció distendida debido a la obstrucción provocada por la neoplasia. En hígado se encontraron nódulos de apariencia similar a los descritos en mesenterio. Se recolectó tejido de hígado y mesenterio para estudio histopatológico.

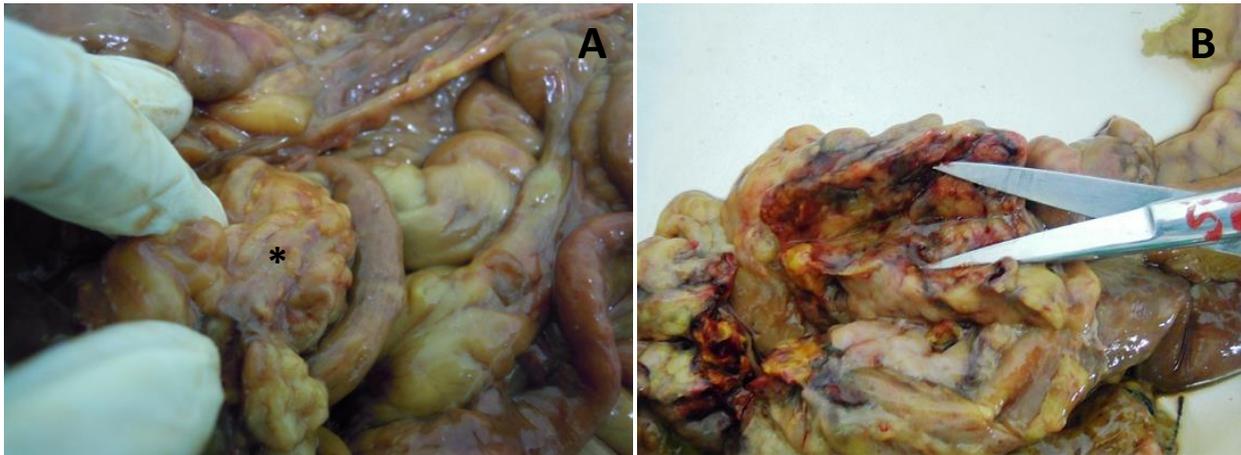


Figura 2. Imagen fotográfica de necropsia. (A) Se evidencia nódulo irregular de aproximadamente seis cm de aspecto friable en tejido pancreático (\*). Nótese el exagerado crecimiento con respecto al nódulo de la figura 1. (B) Pieza de la región pancreática extraída del cadáver. Se observa mismo nódulo en páncreas de la figura anterior que al corte longitudinal evidencia áreas necróticas e ictericas en todo el parénquima.

Todos los tejidos obtenidos fueron fijados en formol al 10% y procesados de manera rutinaria por el método de Hematoxilina & Eosina. Al corte histopatológico del páncreas se evidenciaron numerosos acinos pancreáticos poco diferenciados y de aspecto predominantemente sólido con una pequeña área de tejido conjuntivo invadida por nidos y cordones de células epiteliales (Figura 3A). Características celulares similares fueron encontradas en el mesenterio e hígado. Estas células son poliédricas, polimórficas, con citoplasma escaso, ocasionalmente vacuolizado, con elevada relación núcleo: citoplasma, núcleo grande, ovoide, cromatina dispersa y múltiples nucléolos visibles; además de presentar moderada actividad mitótica (1 a 3 figuras de mitosis por campo de gran aumento). Para mejor identificación del origen de esta neoplasia, se realizó examen inmunohistoquímico del tejido pancreático con citoqueratina AE1/AE3, vimentina, insulina, glucagón, somastatina y citoqueratina 19 (CK19).

Los cortes histológicos fueron incubados con el anticuerpo primario contra las proteínas pan-citoqueratina (AE1/AE3, Invitrogen), citoqueratina 19 (Dako cytomation), insulina (Dako Cytomation), glucagón (Abcam), somatostatina (Sigma) y vimentina (V9, Invitrogen) en diluciones de 1:300, 1:100, 1:50, 1:100, 1:100, 1:400 respectivamente durante 18 horas (overnight). Posteriormente los anticuerpos se incubaron con el polímero Envision (Dako, Carpinteria, CA, USA) por 60 minutos. La coloración se obtuvo utilizando 3,3' diaminobenzidine tetrachloride (DakoCytomation, Carpinteria, USA). Finalmente los cortes fueron contrastados usando hematoxilina Harris. El tejido mostró positividad para citoqueratina, ausencia de marcación para insulina, glucagón, somastatina y vimentina; y marcación en más de un 50% de células para CK19 (Figura 3B, 3C y 3D).

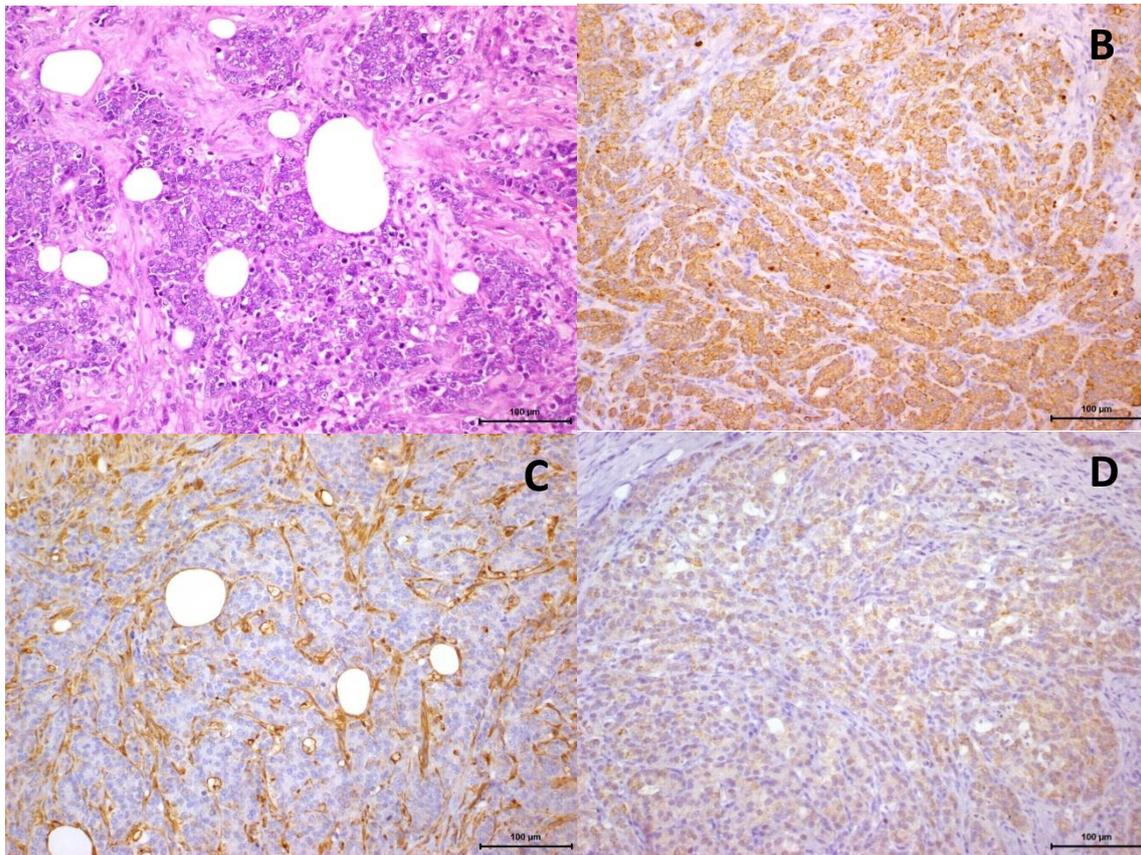


Figura 3. Fotomicrografia de carcinoma de pâncreas en perro. Marcación inmunohistoquímica: (A) Carcinoma pancreático exocrino. Nótese los nichos celulares y el aspecto celular en bloque sólido. H&E, 20x. (B) Marcación positiva para AE1/AE3, (C) Ausencia de marcación para Vimentina, (D) Marcación positiva para CK19. Envision, DAB, contra coloración con hematoxilina de Harris, 20x.

El caso aquí descrito trata de un canino de 10 años de la raza Poodle que presentó carcinoma de pâncreas exocrino, tumor que según Head et al. (1) afecta animales adultos y de edad avanzada, sin predilección racial ni de sexo.

Para algunos autores (2,3) la presentación clínica de tipo inespecífica dificulta el diagnóstico pudiendo mimetizar signos derivados de pancreatitis. El signo clínico principal descrito en este caso fue ictericia debida a obstrucción de ducto biliar que concuerda con otros reportes (11). El aumento en la actividad de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia fueron hallazgos relevantes encontrados en este caso; los cuales, son comúnmente observados en casos de obstrucción de ducto biliar y en metástasis hepática (3). Alteraciones hematológicas diferentes como anemia y neutrofilia tienden a ser descritas en algunos animales (2), sin embargo estas alteraciones no se evidenciaron en este paciente.

En el caso relatado, el examen ecográfico fue esencial para el direccionamiento de la conducta clínica, puesto que al examen físico no fue detectado ningún tipo de masa, aumento de volumen o dolor. Para el caso de tumores pancreáticos los métodos de diagnóstico por imagen son ampliamente utilizados ya que como es bien descrito en caninos, muchos tumores pueden no ser palpables en el examen físico (2,3,7).

Muchas veces la sospecha de tumor en pâncreas se confirma solo en el momento de la laparotomía exploratoria (3), hecho que ocurrió en el caso descrito, donde adicionalmente a la masa en el cuerpo del pâncreas, fueron encontradas metástasis en mesenterio e hígado. La descripción histopatológica es coincidente con lo descrito por Head et al. (1) al referirse a carcinoma pancreático poco diferenciado; quienes además describen características de bordes poco diferenciados y presencia de núcleos amontonados que tienden a ser irregulares y de

variados tamaños, estas últimas características no fueron visualizadas en este estudio histopatológico, sin embargo la ausencia de estos cambios celulares no alteró el diagnóstico.

Algunos autores definen los tumores pancreáticos bien diferenciados cuando las células presentan citoplasma eosinofílico con gránulos de zimógeno, núcleo de tamaño uniforme, con pocas figuras de mitosis y con baja relación núcleo: citoplasma (1,8), lo que no se observó en el tejido evaluado. Dentro de los principales diagnósticos diferenciales que fueron descartados se encontraron los carcinomas de origen endocrino, los cuales se descartaron con técnicas de inmunohistoquímica, de igual forma, el carcinoma de ductos biliares o colangiocarcinoma fue tenido en cuenta por presentar curso agresivo y por alterar enzimas hepáticas y causar signos clínicos parecidos con los descritos en este caso. Sin embargo, histológicamente el colangiocarcinoma es caracterizado por estructuras lineares con células cuboidales y con presencia de estroma difuso y fibroso que separa las estructuras glandulares (12), características que no fueron identificadas en el caso descrito. Adicionalmente, el patrón de metástasis del colangiocarcinoma es hacia pulmones y nódulos linfáticos en hasta un 88% de los casos y no hacia páncreas (13), lo que no explicaría en este caso el tumor pancreático.

El diagnóstico histopatológico fue de carcinoma pancreático indiferenciado con metástasis a mesenterio e hígado, órganos ya descritos como sitios frecuentes de metástasis (1). Existen pocas informaciones disponibles sobre el origen de tumores pancreáticos en perros, sin embargo, Withrow (3) sugiere que gran parte sean de tipo epitelial de células acinares exocrinas.

La positividad para citoqueratina (AE1/AE3) y la ausencia de marcación para vimentina confirmaron el origen epitelial de la neoplasia maligna, lo que concuerda con otros reportes (14). La ausencia de marcación para insulina, glucagón y somostatina descartó un posible origen de páncreas endocrino, debido a que estos tumores expresan marcación inmunohistoquímica para insulina, glucagón y/o somostatina (15). La reactividad en más de un 50% de células para CK19 sugiere un origen secretor que es presentado en carcinoma de páncreas exocrino y no en carcinomas endocrinos (16). En humanos, este mismo autor demostró que la marcación para CK19 presenta un valor pronóstico negativo en neoplasia pancreática endocrina, debido a que se cree que CK19 es expresado en células madre de los ductos pancreáticos y no expresa en los islotes. Así, cuando las células endocrinas adquieren positividad para CK19 se piensa que presenta un mayor inmunofenotipo ductal, el cual es conocido por tener un curso más agresivo. En perros esta relación no ha sido estudiada, sin embargo se plantea que CK19 sea tenido en cuenta para los estudios con inmunohistoquímica de neoplasias pancreáticas indiferenciadas, debido tanto a su valor diagnóstico, como fue descrito en este caso, y como pronóstico.

A pesar de que sean muy poco frecuentes, los carcinomas de páncreas exocrino son responsables por una alta tasa de mortalidad en pequeños animales (2,3). De hecho, se observó una rápida evolución clínica de la enfermedad ocasionando la muerte del paciente en pocos días después del procedimiento quirúrgico. Durante la necropsia, tanto el aumento significativo del tumor como la presencia de metástasis hepáticas no observadas anteriormente, refuerzan el comportamiento agresivo del carcinoma de páncreas exocrino en este caso. Y aunque las modalidades de tratamientos disponibles como quimioterapia o radioterapia no sean efectivas para carcinomas de páncreas en perros e incluso en humanos (3), la rápida evolución desfavorable del paciente no permitió instaurar tratamiento antineoplásico.

**REFERENCIAS**

1. Head KW, Else RW, Dubielzig RR. Tumors of the alimentary tract. In: Meuten DJ. Tumors in domestic animals. 4th ed. Iowa: Iowa State Press; 2002. p.401-81.
2. Sobral AS, Daleck CA, Rodaski S. Neoplasias do sistema digestório. In: Daleck CA, De Nardi AB, Rodaski S. Oncologia em cães e gatos. 1a ed. São Paulo: Roca; 2009. p.317-33.
3. Withrow SJ. Exocrine pancreatic cancer. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL. Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology. 5th ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2013. p.401-2.
4. Pascual MH, Herrero EF, Castilho FMJ, Guadarrama GFJ, Pelaéz TP, Botella BF. Epidemiology and diagnosis of the pancreatic cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96(10):714-22.
5. Collins MA, Magliano MP. Kras as a key oncogene and therapeutic target in pancreatic cancer. *Front Physiol.* 2013;4(407):1-20.
6. Linderman MJ, Brodsky EM, De Lorimier LP, Clifford CA, Post GS. Feline exocrine pancreatic carcinoma: a retrospective study of 34 cases. *Vet Comp Oncol.* 2012;11(3):208-18.
7. Bennett PF, Hahn KA, Toal RL, Legendre AM. Ultrasonographic and cytopathological diagnosis of exocrine pancreatic carcinoma in the dog and cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2001;37(5):466-73.
8. Chang SC, Liao JW, Lin YC, Liu CI, Wong ML. Pancreatic acinar cell carcinoma with intracranial metastasis in a dog. *J Vet Med Sci.* 2007;69(1):91-3.
9. Nobeschi L, Bernardes W, Favero N. Diagnóstico e prevenção do câncer de pâncreas. *Ens Cienc.* 2012;16(1):167-75.
10. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(20):4524-31.
11. Kierszenbaum AL. Glândulas digestórias. In: Kierszenbaum AL, Tres LL. Histologia e biologia celular. Uma introdução à patologia. 2a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p.489-517.
12. Patnaik AK, Hurvitz AI, Lieberman PH, Johnson GF. Canine bile duct carcinoma. *Vet Pathol.* 1981;18(4):439-44.
13. Liptak JM. Hepatobiliary tumors. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL. Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology. 5th ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2013. p.405-12.

14. Desnoyers MM, Haines DM, Searcy GP. Immunohistochemical detection of intermediate filament proteins in formalin fixed normal and neoplastic canine tissues. *Can J Vet Res.* 1990;54(3):360-5.
15. O'Brien TD, Hayden DW, O'Leary TP, Caywood DD, Johnson KH. Canine pancreatic endocrine tumors: immunohistochemical analysis of hormone content and amyloid. *Vet Pathol.* 1987;24(4):308-14.
16. Jain R, Fischer S, Serra S, Chetty R. The use of Cytokeratin 19 (CK19) immunohistochemistry in lesions of the pancreas, gastrointestinal tract, and liver. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18(1):9-15.

**Recebido em: 19/04/2015**

**Aceito em: 31/04/2017**