

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO VIDEOASSISTIDO DE TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG EM CADELA COM SÍNDROME DO OVÁRIO REMANESCENTE

(Videoassisted diagnosis and treatment for Leydig cell tumor in a bitch with remaining ovary syndrome)

Fernanda CONTE^{1*}; Sabrina Allendes BRAVO¹; Thabata Laccort BORTOLATO²; Ítallo Barros de FREITAS³; Adriana MARKS³; Rogério Luizari GUEDES¹

¹Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Curitibanos. Rua Boleslau Koloski, 37, Centro, Curitibanos/SC. CEP: 89.520-000; ²Médica Veterinária Autônoma, Curitiba/PR; ³Inove Saúde Animal, Curitiba/PR. *E-mail: contefernanda98@gmail.com

RESUMO

Neoplasias ovarianas de origem primária são incomuns em cadelas, exigindo métodos diagnósticos e terapêuticos mais precisos. Fêmeas também possuem células intersticiais secretoras de esteróides, contudo o aparecimento do tumor de células de Leydig é considerado raro. Uma cadela sem raça definida e 12 anos apresentava sinais de estro após ovariectomia pré-púbere. Na avaliação ultrassonográfica, foi identificada uma massa localizada na região abdominal lateral direita, sugestiva de ovário remanescente. Durante a inspeção laparoscópica foi identificada a massa distante caudalmente do coto ovariano direito, inserida em região de mesentério jejunal. O segmento intestinal foi apreendido e exteriorizado de maneira videoassistida, optando-se pela remoção do tumor associado à enterectomia do segmento afetado. A avaliação do coto ovariano esquerdo, revelou um cisto de 0,5cm de diâmetro que também foi removido. A análise histopatológica foi sugestiva de neoplasia de células intersticiais (tumor de células de Leydig) e um cisto epitelial ovariano. O tumor de células de Leydig é relatado com frequência em machos, entretanto, sua aparição em fêmeas é considerada extremamente incomum acometendo principalmente animais não esterilizados. A neoplasia não aderida ao coto ovariano comprova ainda que resquícios de tecido ovariano que porventura fiquem livres na cavidade abdominal podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da síndrome do ovário remanescente e neoplasias. O prognóstico para neoplasias ovarianas sem metástases é favorável, principalmente quando aplicada a intervenção cirúrgica como método terapêutico. O uso da videocirurgia para auxiliar no diagnóstico e tratamento demonstrou-se adequado para o caso descrito, mas que deve ser complementado pela análise histopatológica.

Palavras-Chave: Neoplasia ovariana, ovário remanescente, videocirurgia, cão.

ABSTRACT

Primary ovarian neoplasms are uncommon in bitches, requiring more accurate diagnostic and therapeutic methods. Females also have steroid-secreting interstitial cells, however, the appearance of the Leydig cell tumor is considered rare. A 12-year-old mongrel bitch showed signs of estrus after prepubertal ovariectomy. Ultrasound evaluation located a mass in the right lateral abdominal region, suggestive of a remaining ovary. During laparoscopic exploration, the mass was identified caudally distant from the right ovarian stump, adhered to the jejunal mesentery. The intestinal segment was apprehended and exteriorized by video-assisted technique, and removal of the tumor was performed associated with enterectomy of the affected segment. Evaluation of the left ovarian stump revealed a 0.5cm diameter cyst that was also removed. Histopathological analysis was suggestive of interstitial cell neoplasia (Leydig cell tumor) and an ovarian epithelial cyst. The Leydig cell tumor is frequently related in males, however, its appearance in bitches is considered uncommon, affecting mainly non-sterile animals. The mass non-adhered to the ovarian stump proves that remnants of ovarian tissue that may be free in the abdominal cavity and may be responsible for the development of the remaining ovary syndrome and neoplasms. The prognosis for ovarian neoplasms without metastasis is favorable, especially when surgical intervention is applied as a therapeutic method. The use of video surgery to assist in the diagnosis and treatment was considered appropriate for the case described, but it must be complemented by histopathological analysis.

Keywords: Ovarian neoplasm, remnant ovary, video surgery, dog.

INTRODUÇÃO

Tumores ovarianos são incomuns em gatas e cadelas e, por isso, apresentam um percentual entre 0,7 e 3,6%, em gatas, e 0,5 e 6%, em cadelas, em relação a todos os tumores já descritos nessas espécies (DALECK *et al.*, 2017). O tumor de células de Leydig ocorre, geralmente, em machos com mais de 10 anos de idade, variando entre 1 e 9cm de diâmetro, com crescimento lento, não invasivo, podendo produzir testosterona e causando síndromes paraneoplásicas (DAVIDSON, 2015). Fêmeas também possuem células intersticiais secretoras de esteróides no cordão estromal ovariano (ABRAHAMSOHN, 2008).

A síndrome do ovário remanescente (SOR) é um distúrbio incomum, representando cerca de 17% de todas as complicações após a realização da ovariectomia (DAVIDSON, 2015; VAN NIMWEGEN *et al.*, 2020; ENGLAND e WHITE, 2016). Trata-se de uma enfermidade ocasionada pela presença de resíduos ovarianos funcionais na cavidade abdominal, após a castração (BECK *et al.*, 2004; ENGLAND e WHITE, 2016). A ovariectomia é o tratamento mais indicado para essa enfermidade.

A utilização do método laparoscópico, através da videocirurgia, é empregada em pacientes com neoplasias abdominais, como as de origem ovariana, pois fornece informações sobre o estadiamento clínico, a avaliação da extensão, a ressecabilidade dos neoplasmas e a realização de biópsias (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de tumor de células de Leydig em uma cadela, evidenciando os achados clínicos e cirúrgicos através da videocirurgia, dando ênfase também às características patológicas que levaram ao diagnóstico tumoral, e, assim, auxiliando o acervo bibliográfico com novas informações sobre essa neoplasia atípica em cadelas.

ATENDIMENTO AO PACIENTE

Uma paciente da espécie canina, sem raça definida e com 12 anos, apresentava sinais de estro, após ovariectomia pré-púbere. Após avaliação física sem alterações, foi realizada avaliação ultrassonográfica abdominal, sendo identificada uma massa de aproximadamente 4cm, com bordas irregulares, maciças, de ecogenicidade mista e localizada na região abdominal média, na lateral direita, sendo sugestiva de neoplasia de origem ovariana. Exames de hemograma, função hepática (ALT) e renal (creatinina, uréia) não revelaram alterações. Foi indicado o procedimento de laparoscopia exploratória para diagnóstico complementar e tratamento. Após medicação pré-anestésica intramuscular com metadona ($0,3\text{mg.kg}^{-1}$) e acepromazina ($0,02\text{mg.kg}^{-1}$), a paciente foi induzida, via intravenosa, com propofol (dose efeito), cetamina (1mg.kg^{-1}), diazepam ($0,1\text{mg.kg}^{-1}$) e lidocaína ($1,5\text{mg.kg}^{-1}$). A manutenção e o controle de dor transoperatórios foram realizados com infusões contínuas de lidocaína (30mcg.kg.min^{-1}) e fentanila (5mcg.kg.h^{-1}).

Após a paciente ser posicionada em decúbito dorsal, foram realizados dois acessos pela técnica aberta, o primeiro para a inserção de um portal de 6mm, para uso de um endoscópio rígido de 5mm e 0° , e o segundo sendo um portal de 11mm associado a um redutor de 5mm, para manipulação de instrumentais cirúrgicos. Durante a inspeção da cavidade, foi identificada a massa na região abdominal lateral direita, distante caudalmente do

coto ovariano direito (Fig. 1A). A paciente foi então posicionada em decúbito lateral esquerdo, confirmando não haver alterações em coto, mas sim uma massa com cerca de 8cm de diâmetro, aspecto rugoso e coloração enegrecida inserida em região de mesentério jejunal (Fig. 1B). O segmento intestinal foi apreendido e exteriorizado a partir da ampliação do acesso cirúrgico de 11mm, optando-se pela remoção da neoplasia em associação com a enterectomia de um segmento jejunal de aproximadamente 20cm (Fig. 1C). Também, foi realizada a avaliação do coto ovariano esquerdo, sendo encontrado e removido um cisto de 0,5cm de diâmetro (Fig. 1D). Os acessos cirúrgicos foram ocluídos através da aproximação de linha alba e fásia do músculo reto com fio poliglactina 910 3-0 e padrão colchoeiro em cruz, o tecido subcutâneo com padrão contínuo simples e mesmo fio, e a pele em padrão colchoeiro horizontal e fio mononylon 5-0.

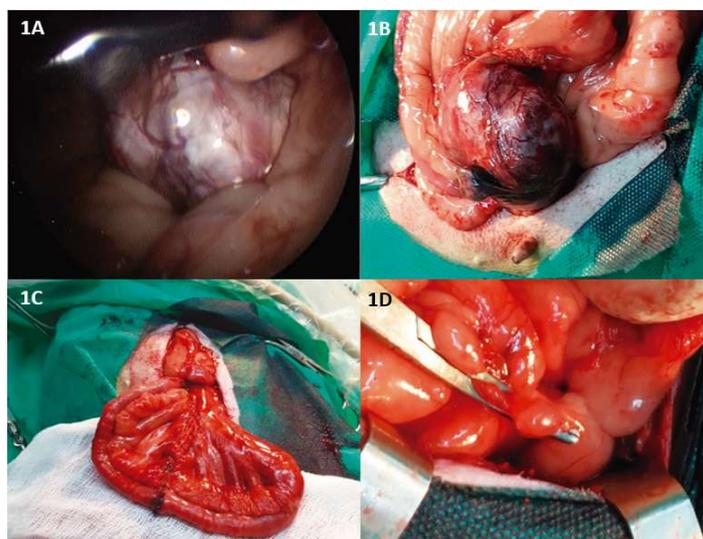


Figura 01: Etapas transoperatórias para diagnóstico complementar e tratamento da neoplasia ovariana em cadela com síndrome do ovário remanescente.

Obs.: A) Neoplasia ovariana (tumor de células de Leydig); B) Tumor aderido ao mesentério, após exteriorização por ampliação do acesso laparoscópico pré-púbico; C) Anastomose intestinal após enterectomia e ressecção da neoplasia em mesentério adjacente; D) Cisto ovariano no coto esquerdo.

O tempo cirúrgico total foi de aproximadamente 120 minutos. O tratamento pós-operatório se consistiu em jejum gradual (jejum total 12 horas; somente água até 24 horas; alimentação pastosa até 72 horas; ração seca após 72 horas), analgesia pós-operatória com cloridrato de tramadol 2mg.kg^{-1} , três vezes ao dia (TID) por via subcutânea (SC), além de dipirona 25mg.kg^{-1} , TID e SC, ambos por três dias. Para antibioticoprofilaxia, foi utilizada amoxicilina com clavulanato de potássio 22mg.kg^{-1} , duas vezes ao dia (BID) por via oral (VO), e metronidazol 25mg.kg^{-1} , BID e, VO, durante cinco dias. A paciente recebeu alta após 72 horas de internação e, após 15 dias do procedimento, foi realizada a retirada dos pontos, não havendo sinais de alterações gastrintestinais ou reprodutivas.

O tumor e o cisto ovariano foram encaminhados para análise histopatológica. No tumor, foram observadas células exibindo anisocariose moderada com formato poliédrico, contendo nucléolo grande, redondo e central, com citoplasma abundante, vacuolizado de coloração eosinofílica, caracterizado como um tumor de células intersticiais, ou tumor de células de Leydig. Em meio às células neoplásicas, foram encontradas extensas áreas de

necrose e hemorragia. A análise do cisto presente no coto esquerdo não permitiu a identificação do tipo tecidual, porém, o padrão histopatológico foi compatível com cisto do epitélio superficial do ovário.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As neoplasias ovarianas primárias apresentam como fatores predisponentes idade (fêmeas idosas) e número de gestações, tendo em vista que fêmeas multíparas são mais predispostas, ou as que tenham apresentado síndrome do ovário remanescente durante a vida. Arelado a isso, ovário ectópico, hermafroditismo e defeitos genéticos embriológicos também podem desencadear tumores de células intersticiais (MACENTE *et al.*, 2015). Neste relato de caso, há uma ampla associação entre os fatores desencadeantes, tendo em vista que se tratava de um animal idoso e que apresentava manifestações clínicas características da síndrome do ovário remanescente.

Tumores ovarianos, em cadelas, tendem a progredir de forma lenta e silenciosa, sendo que os sinais clínicos apresentados podem estar relacionados, secundariamente, à secreção excessiva de hormônios, os quais podem induzir modificações no ciclo estral, piometra, queda de pêlos, dentre outros (DALECK *et al.*, 2017). No caso relatado, o animal apresentava apenas ciclo estral recorrente, não sendo relatadas, pelo tutor, outras manifestações clínicas.

O tumor de células de Leydig é uma neoplasia relatada com frequência em machos. Entretanto, sua aparição em fêmeas é considerada extremamente incomum, atingindo principalmente animais que não foram esterilizados, como relatado em Nardo *et al.* (2005), Saleiro *et al.* (2009), Vissienon *et al.* (2010) e Farjanikish e Oryan (2017) (NARDO *et al.*, 2005; SALEIRO *et al.*, 2009; VISSIENNON *et al.*, 2010; FARJANIKISH e ORYAN, 2017). Contrapondo esses autores, a paciente deste relato havia sido castrada antes da puberdade. Para Nardo *et al.* (2005), a neoplasia não aderida ao coto ovariano comprova, ainda, que resquícios de tecido ovariano, que porventura fiquem livres na cavidade abdominal, também podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de neoplasias funcionais e síndrome do ovário remanescente (NARDO *et al.*, 2005), situação comprovada e discutida neste estudo.

A ultrassonografia é uma ferramenta utilizada para identificação de massas abdominais, uma vez que fornece informações relacionadas ao aspecto externo e interno da estrutura analisada, assim como, sua extensão e localização (AIRES *et al.*, 2021). Porém, esta técnica tem limitações e pode não permitir a definição da etiologia da doença, não conseguindo diferenciar lesões benignas de malignas, sendo necessária a realização de biópsias ou citologia aspirativa (FORREST, 2006).

A laparoscopia é uma ferramenta que foi usada inicialmente pelo caráter diagnóstico, permitindo visualização de estruturas intra-abdominais em cães e gatos, como fígado, sistema biliar, sistema genito-urinário, rins, pâncreas, baço e, intestinos delgado e grosso (BECK *et al.*, 2004). Na medicina veterinária, o recurso da laparoscopia exploratória costuma ter indicação, buscando evitar procedimentos mais invasivos ou no caso de permitirem um período pós-operatório mais satisfatório ao paciente (FREEMAN, 2009). Seu uso no estadiamento tumoral permite uma excelente visualização das alterações vasculares teciduais que podem estar correlacionadas a metástases (FREEMAN, 2009). O uso da laparoscopia,

neste caso relatado, permitiu confirmar a localização exata desta alteração, o que não foi possível com o uso do exame ultrassonográfico. Para Van Nimwegen *et al.* (2018), a abordagem laparoscópica trás mínimas complicações, evitando procedimentos mais agressivos quando não há necessidade.

Microscopicamente, o tumor de células de Leydig ovariano é composto por células semelhantes às do corpo lúteo, em todas as espécies. As células neoplásicas apresentam formato poligonal, com citoplasma abundante eosinofílico granular contendo vacúolos, podendo ainda estar separadas por um estroma de tecido conjuntivo bem vascularizado (FARJANIKISH e ORYAN, 2017). A descrição histológica do tumor, neste caso, foi semelhante à presente na literatura. A ferramenta utilizada para diagnóstico confirmatório do tumor de células de Leydig é a imunohistoquímica. Análises imunohistoquímicas, realizadas em amostras teciduais com diagnóstico prévio da neoplasia, revelaram que as células foram positivas para α -inibina, a qual não é expressa em outros tumores ovarianos, e para Calretinina, a qual possui marcação positiva em tumores com origem do cordão estromal (NAMAZI *et al.*, 2014). Contudo, o proprietário não autorizou a realização dessa análise.

Mulheres, igualmente, podem desenvolver o tumor de células de Leydig, porém, ele representa menos de 0,1% dos tumores ovarianos (NARDO *et al.*, 2005), sendo que, em cadelas, essa neoformação também é considerada rara (KLEIN, 2006). Neste estudo de caso, acredita-se que seja afuncional, já que a cadela não apresentou hiperandrogenismo e sim apenas sinais de estro, porém, até o momento, não há referências bibliográficas que relatem essa síndrome em cadelas com tumor de células de Leydig.

Há uma grande variedade de cistos ovarianos que podem acometer o parênquima interno ou externo ovariano, sendo que alguns podem interferir na ciclicidade reprodutiva das fêmeas. São descritos na literatura cistos luteais e foliculares, os quais acometem animais mais idosos, cistos do corpo lúteo, cistos da rete ovariana, cistos epiteliais (comuns em cadelas e éguas) e cistos do epitélio subsuperficial do ovário (AGNEW e MACLACHLAN, 2017). Dessa forma, as manifestações clínicas podem estar relacionadas à síndrome do ovário remanescente ou por estimulação do pequeno cisto, removido do coto ovariano esquerdo, porém, não é possível afirmar se as manifestações se originam do tumor ou do cisto presente no coto esquerdo. O prognóstico para neoplasias ovarianas primárias sem metástases à distância tende a ser favorável, principalmente quando aplicada a intervenção cirúrgica como método terapêutico, que, por vezes, pode ser curativa (MACENTE *et al.*, 2015). Exames de ultrassonografia abdominal e radiografia torácica foram realizados em um período de seis meses após o procedimento, sem evidências de metástases ou recidivas. Via telefone, após 12 meses do procedimento, a tutora informou que a paciente se encontrava bem, com ausência de sinais de estro ou de novas alterações.

CONCLUSÕES

Apesar de raro, o tumor de células de Leydig pode acometer fêmeas. O diagnóstico da presença de massa abdominal pode ser realizado por exames de imagem e, definitivamente, por laparoscopia. O exame histopatológico é necessário para diagnóstico do tipo tumoral.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSOHN, P.A. Aparelho Reprodutor Feminino. In: JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. Rio de Janeiro: 12ª ed., Guanabara Koogan., p.427-446, 2008.
- AGNEW, D.W.; MACLACHLAN, N.J. Tumors of the Genital Systems. In: MEUTEN, D.J. Tumors in Domestic. Animals Ames: 5ª ed., Wiley blackwell., p.689-722, 2017.
- AIRES, L. P. N.; PAVAN, L.; GASSER, B.; SILVA, P.; MARONEZI, M. C.; SILVA, P. DEL A.; SILVEIRA, M. V.; SANTOS, V. J. C.; NAKAGHI, L. C. P.; POZZOBON, R. Ultrasonographic aspects of the uterus and ovaries of bitches during the estrous cycle paper review. Revista Brasileira de Reprodução Animal, v.45, n.1, p.3-11, 2021.
- BECK, C.A.C.; PIPPI, N.L.; RAISER, A.G.; BRUN, M.V.; GONÇALVES, G.F.; PORTELLA, L.C.V.; LEME, M.C.; STEDILE, R. Ovariectomy laparoscopic in a female dog with remaining ovaries: case report. Medvet - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação, v.2, n.5, p.15-9, 2004.
- DALECK, C.R.; SOUSA, F.F.; MARTINS, M.I.M.; DE NARDI, A.B. Neoplasias do Sistema Reprodutivo Feminino. In: DALECK C.R.; DE NARDI A.B. Oncologia em Cães e Gatos. Rio de Janeiro: 2ª ed., Roca., p.545-556, 2017.
- DAVIDSON, A.P. Distúrbios do Sistema Reprodutor. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Medicina interna de pequenos animais. Rio de Janeiro: 5ª ed., Guanabara Koogan, p.897-914, 2015.
- ENGLAND, G.; WHITE, R. Incomplete ovarian tissue removal in female dogs and cats. In Practice, v.38, n.7, p.315-326, 2016.
- FARJANIKISH, G.; ORYAN, A. Leydig cell tumor in ovary of a German Shepherd bitch: An immunohistopathological study. Veterinary Research Forum, v.8, n.1, p.81-84. 2017.
- FORREST, L.J. Diagnostic imaging on oncology. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. Withrow and McEwen's Small Animal Oncology. Philadelphia: 4ª ed., Saunders., p.97-111, 2006.
- FREEMAN, L.J. Gastrointestinal laparoscopy in small animals. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v.39, p.903-924, 2009.
- KLEIN, M.K. Tumors of the Female Reproductive System. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. Withrow and macewen's small animal clinical oncology. Philadelphia: 4ª ed., Saunders, p.661-722, 2006.
- MACENTE, B.I.; GUTIERREZ, R.R.; MOTHEO, T.F. Neoplasias do Sistema Genital Feminino. In: APPARÍCIO M.; VICENTE W.R.R. Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos. São Paulo: 1ª ed., Medvet., p.145-158, 2015.
- NAMAZI, F.; HASIRI, M.A.; NIKAHVAL, B.; KHAFI, M.S.A.; KISH, G.F. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics of Covarian luteoma associated with endometrial hyperplasia in a bitch. Comparative Clinical Pathology, v. 24, n.3, p.705-707, 2014.

NARDO, L.G.; RAY, D.W.; LAING, I.; WILLIAMS, C.; MCVEY, R.J.; SEIF, M.W. Ovarian Leydig cell tumor in a peri-menopausal woman with severe hyperandrogenism and virilization. *Gynecological Endocrinology*, v.21, n.4, p.238-241, 2005.

OLIVEIRA, I.R.C.; VIEIRA, G.C.; FERREIRA, M.G.P.A.; PASCOLI, A.L.C.R.; DI NARDI, A.B.; TEIXEIRA, P.P.M.; FILHO, N.P.R. Importância da Videolaparoscopia no Estadiamento Clínico e Diagnóstico de Neoplasias Abdominais em Cães e Gatos. *Investigação*, v.15, n.4, p.19-26, 2016.

SALEIRO, S.; GONÇALVES, S.; MARINHO, C.; REBELO, T.; MANARTE, A.; OLIVEIRA, C.F. Leydig cell tumour of the ovary – a case report. *Acta Obstetrica Ginecologica Portuguesa*, v.3, n.4, p.217-220, 2009.

VAN NIMWEGEN, S.A.; VAN GOETHEM, B.; GIER, J.; KIRPENSTEIJN, J. A laparoscopic approach for removal of ovarian remnant tissue in 32 dogs. *Bmc Veterinary Research*, v.14, n.1, p.1-13, 2018.

VISSIENNON, T.; SCHMIDT, T.; SCHNEIDER, E.; HILDEBRAND, M. Sertoli Leydig cell tumour in a bitch, 10 years after spaying. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, v.38, n.6, p.399-402, 2010.