



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

Rabdomiossarcoma metastático no coração de um gato

Isabela Leite Doretto

Orientador(a): Prof. Márcio Botelho de Castro

BRASÍLIA - DF
Janeiro/2023



ISABELA LEITE DORETTO

Rabdomiossarcoma metastático no coração de um gato

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao programa de pós-graduação na modalidade de residência *lato sensu* em Área Profissional em Anatomia Patológica Veterinária, junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Orientador(a): Prof. Márcio Botelho de Castro

BRASÍLIA - DF
JAN/2023

Rabdomiossarcoma metastático no coração de um gato

INTRODUÇÃO

Os rabdomiossarcomas são neoplasias mesenquimais malignas de células primitivas com variado grau de diferenciação em músculo estriado esquelético (Cooper & Valentine, 2017; Connell *et al*, 2020; He *et al*, 2020) e são reconhecidamente muito agressivos, apresentam crescimento rápido e infiltrativo, com grande potencial de causar metástase em diversos órgãos (Taylor *et al*, 2002; Brockus & Myers, 2004; Akkoc *et al*, 2008; Araújo *et al*, 2007; Connell *et al*, 2020). Podem acometer diversas espécies em sítios variados (Minkus & Hillmanns, 1997; Brockus & Myers, 2004; Radi, 2006; Araújo *et al*, 2007; Wandscheer *et al*, 2008; Inoue *et al*, 2009; Miller *et al*, 2009; Scott *et al*, 2015; Devriendt *et al*, 2017 Müller *et al*, 2021), entretanto, é considerado raro em todas elas (Taylor *et al*, 2002; Caserto, 2013; Cooper & Valentine, 2017), incluindo nos gatos (Venco *et al*, 2001; Miller *et al*, 2009).

No que se refere a esses tumores como neoplasias cardíacas primárias, são poucos os relatos em animais domésticos (Perez *et al*, 1998; Venco *et al*, 2001; Taylor *et al*, 2002; Aupperle *et al*, 2007), sendo relativamente mais frequente em humanos, sobretudo lactentes, bebês e jovens menores de 15 anos (Aupperle *et al*, 2007). Especificamente em felinos, até o momento há apenas um relato conhecido (Venco *et al*, 2001).

Na Medicina Veterinária a classificação histológica dos rabdomiossarcomas ainda é pouco estabelecida e imprecisa. Devido a extrema variação macroscópica, histológica (Caserto, 2013) e falta de informações clínicas há dificuldades no estabelecimento do valor prognóstico (Miller *et al*, 2009). Este estudo tem como objetivo relatar um caso de rabdomiossarcoma embrionário no coração de gato com metástases em múltiplos órgãos.

RELATO DE CASO

Um felino, mestiço, fêmea, de 24 meses foi encaminhado para atendimento clínico por apresentar dificuldade respiratória e hiporexia. No exame físico foi observado hipotermia, mucosas perláceas, PAS 40mmHg, escore corporal 2 (escala de 1 a 5), desidratação > 5%, ruídos pulmonares abafados e respiração assíncrona. O exame ultrassonográfico detectou aumento de líquido no saco pericárdico, foi drenado aproximadamente 180ml de efusão pleural, considerada sem alterações significativas após análise. Na radiografia do tórax foi observada neoformação na região do mediastino. No decorrer do atendimento, o animal entrou em parada cardiorrespiratória e morreu, sendo então, encaminhado para necropsia.

Durante o exame, constatou-se 52,0 ml de líquido translúcido e discretamente acastanhado na cavidade torácica e 6,2 ml de líquido avermelhado no pericárdio. O coração apresentava proliferação neoplásica nodular de 3,0 x 2,7 cm, aderida ao epicárdio do átrio direito, irregular, firme e rósea. A superfície de corte era compacta, irregular, pardacenta com áreas multifocais a coalescentes escuras e com múltiplas estriações esbranquiçadas em sentido transversa..

Na face visceral do baço havia nódulo exofítico, bem delimitado e macio de aproximadamente 1,0 cm de diâmetro. O pulmão estava colabado, difusamente avermelhado com algumas áreas esbranquiçadas. Predominantemente, nos lobos hepáticos lateral esquerdo e medial esquerdo havia nódulos de tamanhos variados, coalescentes, irregulares, firmes, pardacentos que se aprofundavam ao corte e possuíam aspecto umbilicado.

A análise citopatológica da massa cardíaca evidenciou quantidade moderada de células fusiformes dispostas isoladamente ou em pequenos aglomerados. As células neoplásicas

exibiam ocasionais critérios celulares e nucleares de malignidade, dentre eles pleomorfismo moderado, padrão grosseiro de cromatina, nucléolos múltiplos, além de aumento da relação núcleo:citoplasma. Os fragmentos coletados durante o exame necroscópico foram fixados em solução de formalina a 10%, processados histologicamente, cortados a 5 µm e corados em hematoxilina e eosina (H&E).

Na análise histopatológica do coração havia proliferação neoplásicas de células mesenquimais malignas, não encapsula, pobremente delimitada, infiltrativa, dispostas em feixes densamente celulares sustentados por escasso estroma fibrovascular. As células neoplásicas eram fusiformes, com citoplasma escasso e indistinto, núcleo central a paracentral, majoritariamente oval, com cromatina finamente condensada e múltiplos nucléolos. O pleomorfismo era acentuado, com muitas células binucleadas, cariomegalia abundante e elevado índice mitótico, cerca de 21 figuras de mitose em 10 campos de maior aumento 40x. Focos neoplásicos semelhantes foram observados distendendo o parênquima esplênico em discretos focos na pleura pulmonar e entremeando os cordões de hepatócitos. Em associação com as lesões neoplásicas, observou-se, comumente, infiltrado inflamatório neutrofílico e fibroplasia acentuada. Para conclusão diagnóstica, foi realizado painel imuno-histoquímico com anticorpos vimentina, desmina, MyoD, S100 e cromogranina.

DISCUSSÃO

Os gatos são os menos afetados por tumores cardíacos quando comparados com os cães, de maneira geral, a incidência de tumores cardíacos nesta espécie é inferior a 0,03% enquanto varia de 0,12 a 4,33% em cães (Venco *et al*, 2001; Aupperle *et al*, 2007; Treggiari *et al*, 2015). O acometimento secundário do coração por neoplasmas é mais comum e o linfoma aparece em destaque (Tanaka *et al*, 2022) em gatos positivos ou não

para o vírus da imunodeficiência felina (Aupperle *et al*, 2007). Outros tumores encontrados com relativa frequência no coração são os carcinomas metastáticos, quimiodectomas, hemangiossarcomas e fibrossarcomas (Venco *et al*, 2001; Treggiari *et al*, 2015).

No que diz respeito aos tumores de origem muscular, sua ocorrência é baixa em todas as espécies (Caserto, 2013; Connell *et al*, 2020), especificamente o rabdmiossarcoma cardíaco é extremamente incomum (Venco *et al*, 2001; Akkoc *et al*, 2006; Aupperle *et al*, 2007) com apenas um único relato em felinos encontrado na literatura consultada (Venco *et al*, 2001). A baixa prevalência dessa neoplasia na literatura pode ser resultado de falhas em seu diagnóstico. Sua extrema variação fenotípica, desconhecimento da idade de início e morfologia celular são fatores que dificultam o diagnóstico e a classificação (Caserto, 2013; Tuohy *et al*, 2021).

Os sinais clínicos observados nos pacientes são inespecíficos e não relacionados ao tipo celular, uma vez que a mesma neoplasia em outras localizações não apresentou sinais clínicos associados (Miller *et al* 2009; Akkoc *et al*, 2006). De maneira geral incluem dispneia, fraqueza, inapetência, e a depender da localização efusão torácica/abdominal (Taylor *et al*, 2002), tal como observado no animal deste relato que além de sinais inespecíficos, apresentava sintomatologia clínica decorrente da localização e tamanho da lesão da massa primária (Venco *et al*, 2001; Aupperle *et al*, 2007).

Muitas hipóteses sobre a histogênese do rabdmiossarcoma têm sido propostas nas diferentes espécies (Caserto, 2013). Assim como ocorre em humanos, há indícios de que o surgimento dessa neoplasia em animais, está relacionado a fatores genéticos e hereditários (Venco *et al*, 2001; Miller *et al*, 2009), porém, devido a dados imprecisos acerca do seu surgimento e ausências de informações clínicas completas, essa hipótese na Medicina Veterinária ainda requer estudos mais aprofundados (Caserto, 2013).

O rabdomioma cardíaco acomete mais frequentemente os ventrículos (Radi & METZ, 2009), em contrapartida, a variante maligna, rabdomiossarcoma primário do coração, é mais relatada no septo e ventrículos (Venco *et al*, 2001; Aupperle *et al*, 2007). Neste caso, observou-se acometimento da base do coração, sem envolvimento evidente dos átrios. Corroborando com estudos sobre neoplasias cardíacas em cães e gatos (Aupperle *et al*, 2007), havia metástases em outros órgãos no momento da necropsia.

A tipificação histológica é mais ampla e bem relacionada ao prognóstico em humanos (Argam, 2022), embasada em técnicas histológicas, imuno-histoquímicas e de diagnóstico molecular (Caserto, 2013). Nos animais, os rabdomiossarcomas são classificados em apenas três grandes grupos baseados nas características histológicas, são eles: embrionário, alveolar e pleomórfico (Minkus & Hillmanns, 1997; Venco *et al*, 2001; Miller *et al*, 2009). Embora na literatura veterinária atual não haja informações suficientes acerca da evolução clínica dessas classificações e da sua relação com prognóstico (Cooper & Valentine, 2017; Tuohy *et al*, 2021), há indício de um prognóstico mais favorável no rabdomiossarcoma alveolar (Cooper & Valentine, 2017) e ruim para os casos de rabdomiossarcoma embrionário (Miller *et al*, 2009). Essas observações contrastam com o estabelecido em humanos, nos quais o rabdomiossarcoma embrionário é considerado de melhor prognóstico (Argam, 2022; Tuohy *et al*, 2021), e o alveolar, de pior (Caserto, 2013; Tuohy *et al*, 2021).

Histologicamente, o rabdomiossarcoma embrionário é caracterizado por células miogênicas de origem mais primitiva (Miller *et al*, 2021), com considerável variação celular, alternando áreas densamente celulares com áreas hipocelulares de arranjo mais frouxo (Minkus & Hillmanns, 1997). No passado, apenas duas variantes eram reconhecidas, a primeira com mioblastos pequenos, arredondados a poligonais e

citoplasma variável e eosinofílico, e a segunda composta por células alongadas que se assemelham a miotubos no músculo em desenvolvimento (Cooper & Valentine, 2017).

Nos dias atuais, com base nas características histomorfológicas do rabdomiossarcoma embrionário propõe-se uma expansão para três variantes: miotubular, rabdomioblástica e de células fusiformes (Tuohy *et al*, 2021). O rabdomiossarcoma embrionário botrioide foi considerado uma subcategoria destacada, pois possui aspecto macroscópico e localização características (Caserto, 2013; Miller *et al*, 2021). São massas polipoides, com aglomerados de nódulos pequenos, sésseis ou pedunculados (Argam, 2022), projetando-se em um órgão revestido por mucosa (Cooper & Valentine, 2017), geralmente do trato geniturinário, mais frequentemente, útero e bexiga (Caserto, 2013).

O diagnóstico do rabdomiossarcoma permanece difícil devido à falta de aspectos clínicos patológicos específicos (He *et al*, 2020; Tuohy *et al*, 2021). Embora a histologia seja de grande importância para o diagnóstico, características da diferenciação em músculo esquelético podem não ser evidentes a microscopia óptica (Caserto, 2013). Assim sendo, técnicas imuno-histoquímicas ou moleculares são de grande valia para refinar a acurácia do diagnóstico (Cooper & Valentine, 2017; He *et al*, 2020), determinar a origem miogênica, diferenciar em músculo liso ou estriado e, por fim, auxiliar na classificação histológica (Caserto, 2013; Connell *et al*, 2020; Argam, 2022).

Nesse contexto, a neoplasia cardíaca encontrada neste relato foi categorizada como rabdomiossarcoma embrionário, altamente invasivo e de elevado potencial metastático. O índice mitótico foi umas das características divergentes observadas em relação aos encontrado por outros autores (Brockus & Myers, 2004; Miller *et al*, 2009, Venco *et al*, 2001), e o crescimento infiltrativo observado, dissoa do relato de ocorrência de cápsula ou pseudocapsula (Miller *et al*, 2009).

De maneira geral, o diagnóstico imuno-histoquímico do rabdomiossarcoma baseia-se na detecção de um ou mais marcadores músculo-específicos e ausência de marcadores de músculo liso (Caserto, 2013). Dos anticorpos utilizados, houve forte imunomarcação para vimentina, tipicamente expressa em tumores de origem mesenquimal e, geralmente, diminui ou perde a marcação à medida que os tumores miogênicos amadurecem (Minkus & Hillmanns, 1997; Brockus & Myers, 2004; Miller *et al*, 2009), e para desmina (Minkus & Hillmanns, 1997; Brockus & Myers, 2004; Miller *et al*, 2009; Miller *et al*, 2021; He *et al*, 2020; Tuohy *et al*, 2021), filamento intermediário expresso em células bem diferenciadas a relativamente indiferenciadas, que é comum ao músculo esquelético, músculo cardíaco, músculo liso e miofibroblastos (Caserto, 2013; Argam, 2022). A desmina é o marcador diagnóstico mais utilizado (Argam, 2022) que juntamente com actina muscular são consideradas altamente específicas para diferenciação rabdomioblástica (Venco *et al*, 2001; Miller *et al*, 2009). Houve imunopositividade marcante também para o anticorpo MyoD, proteína reguladora transcricional miogênica, expressa precocemente na diferenciação de células mesodérmicas em mioblastos do músculo esquelético em desenvolvimento (Caserto, 2013; Miller *et al*, 2021), mas ausente na maioria do músculo esquelético maduro (He *et al*, 2020) e por isso, aqui usada para confirmação da origem muscular esquelética (Caserto, 2013; Miller *et al*, 2009; Tuohy *et al*, 2021). A imunomarcação foi negativa para o anticorpo S-100, diferentemente do encontrado por outros autores (Minkus & Hillmanns, 1997; Brockus & Myers, 2004; Yhee *et al*, 2008), e para a cromogranina, utilizada para excluir o diagnóstico diferencial de tumor neuroendócrino de base de coração, o quimiodectoma, uma das neoplasias primárias de coração mais comuns em cães e gatos (Aupperle *et al*, 2007) (tabela 1).

Anticorpos	Marcação
Vimentina	Positivo

desmina	Positivo
Myo D	Positivo
S100	Negativo
Cromogranina	Negativo

Tabela 1. Anticorpos utilizados na imuno-histoquímica para diagnóstico de rhabdomyosarcoma.

Os rhabdomyosarcomas são conhecidos por serem muito agressivos, invasivos e com grande potencial de causar metástase em diversos órgãos (Taylor *et al*, 2002; Akkoc *et al*, 2008) por via linfática e sanguínea (Yhee *et al*, 2008), com indícios de maior envolvimento da via sanguínea (Akkoc *et al*, 2008). Diferentemente da medicina humana na qual a abordagem terapêutica é múltipla, incluindo cirurgia, quimioterapia adjuvante e radioterapia, na Veterinária o tratamento de eleição ainda é a ressecção cirúrgica completa e precoce, posto que estudos indicam resposta terapêutica ineficaz a quimioterapia (Miller *et al*, 2009). Em cães, os dados de sobrevivência incluíram uma ampla variação de 47 a 1480 dias, porém o baixo número de casos impossibilitou a análise (Tuohy *et al*, 2021).

Em conclusão, as características histopatológicas e imuno-histoquímica do tumor embasaram o diagnóstico de rhabdomyosarcoma cardíaco. Tumor raro de ocorrência ainda mais incomum no coração, mas que deve ser considerado um dos diagnósticos diferenciais para tumores primários e secundários que acometem o coração dos gatos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agaram NP. Evolving classification of rhabdomyosarcoma. *Histopathology*. 2022 Jan;80(1):98-108. doi: 10.1111/his.14449. PMID: 34958505; PMCID: PMC9425116.

Akkoc A, Ozyigit MO, Yilmaz R, Alasonyalilar A, Cangul IT. Cardiac metastasising rhabdomyosarcoma in a great Dane. *Vet Rec*. 2006 Jun 10;158(23):803-4. doi: 10.1136/vr.158.23.803. PMID: 16766729.

Araújo A.C.P., Carvalho A.D., Nascimento P.B., Voll J. & Dreimeier D. 2007. Rabdomyosarcoma alveolar em papagaio (*Amazona aestiva*). *Acta Scientiae Veterinariae*. 35: 115-117

Aupperle H, März I, Ellenberger C, Buschatz S, Reischauer A, Schoon HA. Primary and secondary heart tumours in dogs and cats. *J Comp Pathol*. 2007 Jan;136(1):18-26. doi: 10.1016/j.jcpa.2006.10.002. Epub 2007 Jan 30. PMID: 17270204.

Brockus CW, Myers RK. Multifocal rhabdomyosarcomas within the tongue and oral cavity of a dog. *Vet Pathol*. 2004 May;41(3):273-4. doi: 10.1354/vp.41-3-273. PMID: 15133177.

Caserto BG. A comparative review of canine and human rhabdomyosarcoma with emphasis on classification and pathogenesis. *Vet Pathol*. 2013 Sep;50(5):806-26. doi: 10.1177/0300985813476069. Epub 2013 Feb 25. PMID: 23439712.

Connell DR, Rodriguez CO Jr, Sternberg RA, Singh K, Barger A, Garrett LD. Biological behaviour and ezrin expression in canine rhabdomyosarcomas: 25 cases (1990-2012). *Vet Comp Oncol*. 2020 Dec;18(4):675-682. doi: 10.1111/vco.12594. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32246519.

COOPER, BJ, VALENTINE, BA. Tumors of Muscle. In: MEUTEN, D.J. Tumors in domestic animals 4.ed. Iowa: Iowa State, 2002. p.444-461.

He Y, Chen X, Yu X. Evaluation of New Monoclonal Anti-MyoD1 (MX049) for the Diagnosis of Rhabdomyosarcoma: Comparison with 5.8A, EP212, Anti-Desmin, Anti-Myogenin, and Fluorescence *in situ* Hybridization. *Ann Clin Lab Sci*. 2020 May;50(3):412-416. PMID: 32581037.

Minkus G, Hillemanns M. Botryoid-type embryonal rhabdomyosarcoma of liver in a young cat. *Vet Pathol*. 1997 Nov;34(6):618-21. doi: 10.1177/030098589703400611. PMID: 9396144.

Radi ZA. Auricular rhabdomyosarcoma in a rat. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2006 Jun;53(5):246-8. doi: 10.1111/j.1439-0442.2006.00829.x. PMID: 16737514.

Tanaka, S., Suzuki, R., Hirata, M. *et al.* Unusual diagnosis of feline cardiac lymphoma using cardiac needle biopsy. *BMC Vet Res* **18**, 251 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03357-7>

Taylor DP, Ladds PW, Tucker P. Primary cardiac rhabdomyosarcoma in a steer. *Aust Vet J.* 2002 Sep;80(9):571-2. doi: 10.1111/j.1751-0813.2002.tb11042.x. PMID: 12398322.

Treggiari E, Pedro B, Dukes-McEwan J, Gelzer AR, Blackwood L. A descriptive review of cardiac tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol.* 2017 Jun;15(2):273-288. doi: 10.1111/vco.12167. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26420436.

Tuohy JL, Byer BJ, Royer S, Keller C, Nagai-Singer MA, Regan DP, Seguin B. Evaluation of Myogenin and MyoD1 as Immunohistochemical Markers of Canine Rhabdomyosarcoma. *Vet Pathol.* 2021 May;58(3):516-526. doi: 10.1177/0300985820988146. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33691532; PMCID: PMC8356918.

Uchida T, Kuroda Y, Sadahiro M. Primary Biatrial Cardiac Rhabdomyosarcoma. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020 Jun 1;35(3):399-401. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0414. PMID: 32549111; PMCID: PMC7299580.

Venco L, Kramer L, Sola LB, Moccia A. Primary cardiac rhabdomyosarcoma in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2001 Mar-Apr;37(2):159-63. doi: