



Acta Scientiae Veterinariae

ISSN: 1678-0345

ActaSciVet@ufrgs.br

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Brasil

Rodrigues de Almeida, Paula; Bettim Bandinelli, Marcele; Silva Boos, Gisele; Conceição de Oliveira, Eduardo; Petinatti Pavarini, Saulo; Driemeier, David

Descrição de quatro casos de atrofia do pâncreas exócrino em cão

Acta Scientiae Veterinariae, vol. 39, núm. 3, 2011, pp. 1-5

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289022038013>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Descrição de quatro casos de atrofia do pâncreas exócrino em cães

Description of Four Exocrine Pancreatic Atrophy Cases in Dogs

Paula Rodrigues de Almeida, Marcele Bettim Bandinelli, Gisele Silva Boos, Eduardo Conceição de Oliveira, Saulo Petinatti Pavarini & David Driemeier

ABSTRACT

Background: Exocrine pancreatic atrophy (EPA) is characterized by marked decrease of the exocrine pancreatic tissue in dogs, the disease is more frequently described in German Shepherd Dogs and there are features of heritability in this breed. Clinical signs observed are those typical of chronic pancreatic insufficiency, including voluminous stool, steatorrhea and weight loss. The purpose of this paper is to describe clinical and pathological findings of four cases of EPA in dogs.

Cases: Files of all necropsies performed in dogs in the Veterinary Pathology Laboratory of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) between January, 2001 and December, 2010 were reviewed, searching for EPA cases. Were collected information about age, breed, clinical signs, evolution of the disease, and pathological findings of the cases that were found. Pancreatic portions of the affected dogs were submitted to immunohistochemistry (IHC) using polyclonal antibodies against cytokeratin and chromogranin, labeled with streptavidin-biotin linked to peroxidase method and red chromogen were applied. Hematoxylin was used for counterstaining. During the period analyzed four cases were found, representing a small percentage (0.9%) of dog cases with post-mortem examination during the period. Two dogs were German Shepherd Dogs, one male and one female, both aged three years. The other two dogs were mixed breed females with one and two years of age. Clinical course of the disease varied between five months and one year and the main clinical signs presented were: pale and voluminous feces (4/4), weight loss (4/4), recent loss of appetite (2/4), vomiting (1/4) and polydipsia (1/4). Loss of appetite was noticed one week before death. Feces of all animals were tested for fecal protease (trypsin), and all resulted negative. In one case feces were also evaluated for fecal amylase and lipase, resulting negative for both enzymes. Gross lesions observed were: pancreatic tissue extremely diminished, semi-transparent and narrow (4/4), decreased muscular tissue volume (4/4), diminished subcutaneous adipose tissue (4/4), intestine filled with soft, voluminous and pale feces (4/4). Microscopically, pancreas presented absence of acinar structures, containing rare epithelial cells scattered throughout the parenchyma, essentially composed of Langerhans islet cells, surrounded by pancreatic ducts and evident supportive stroma. Lymphocytic multifocal mild infiltrate and adipose infiltrate were observed in two cases. Multifocal muscle fiber atrophy occurred in all four cases, in one of them it was associated with hyaline and floccular degeneration of muscle fibers. Remaining cells of pancreatic tissue were positive for chromogranin IHC, staining granular material inside the cells, showing the neuroendocrine tissue. Cytokeratin IHC stained rare remaining acinar cells and duct cells.

Discussion: EPA diagnosis of the presented cases was performed based on clinical history, pathological findings and IHC staining. EPA cases shall be considered as causes of weight loss, chronic presentation of voluminous pale feces and death in young German Shepherd Dog. The lack of familiar history among mongrel dogs makes difficult to assess the susceptibility of these dogs to EPA, and it should be considered a differential diagnosis in cases presenting the clinical signs highlighted in this paper.

Keywords: dogs, pancreas, exocrine atrophy, insufficiency.

Descritores: cães, pâncreas, atrofia exócrina, insuficiência.

INTRODUÇÃO

A insuficiência do pâncreas exócrino (IPE) ocorre quando há produção inadequada de enzimas pancreáticas pelos ácinos. As células acinares pancreáticas sintetizam tanto enzimas digestivas, como a lipase e a amilase, quanto precursores inativos, de enzimas proteolíticas e fosfolipolíticas necessárias para uma digestão apropriada [4]. Diversas doenças crônicas que afetam a porção exócrina do pâncreas, como pancreatite crônica, neoplasias pancreáticas e atrofia do pâncreas exócrino (APE) podem estar relacionadas à IPE em caninos [9]. APE pode ser hereditária em cães das raças Pastor Alemão e Collie e acredita-se que sua patogênese seja autoimune, provavelmente mediada por linfócitos T [8]. A etiologia de IPE pode ser elucidada através do exame histológico do pâncreas, desta forma o mais comum é diagnosticar a causa de IPE somente após a morte do animal [3,8]. O propósito deste trabalho é descrever os principais achados clínicos, patológicos e complementação do diagnóstico pela imuno-histoquímica de quatro cães com atrofia pancreática exócrina.

RELATOS DOS CASOS

Os protocolos de necropsias de caninos realizadas no Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (SPV-UFRGS), entre janeiro de 2001 a dezembro de 2010 foram revisados em busca de casos de APE. Informações referentes a idade, raça, sinais clínicos, evolução da doença e alterações patológicas foram registradas. Fragmentos de vários órgãos fixados e emblocados em parafina foram processados e corados pela técnica de hematoxilina-eosina (HE) para a descrição detalhada

das lesões histológicas. Cortes histológicos de pâncreas dos caninos afetados foram submetidos ao teste imuno-histoquímico utilizando anticorpo policlonal anti-citoqueratina¹ e anti-cromogranina¹ ambos na diluição de 1:200 em solução fosfato tamponada. Para realização da imuno-histoquímica empregou-se o método estreptavidina-biotina-peroxidase¹, utilizou-se o cromógeno vermelho² e contracorou-se com hematoxilina de Harris.

No período de dez anos foram realizados quatro diagnósticos de APE, representando 0,09% do total de caninos necropsiados no SPV-UFRGS no período. Nos quatro casos realizou-se o teste de tripsina fecal, cujo resultado foi negativo. O canino 4 foi submetido a testes de amilase e lipase fecais, ambos com resultado negativo. Os dados gerais dos cães e sinais clínicos relatados pelos veterinários estão sumarizados na Tabela 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais achados macroscópicos observados durante a necropsia foram: tecido muscular diminuído de volume (4/4) (Figura 1) que era mais facilmente observado nos membros pélvicos, diminuição e, por vezes, ausência do tecido adiposo no subcutâneo (4/4), pâncreas extremamente diminuído e delgado (4/4) (Figuras 2 e 3), intestino repleto de fezes pastosas de coloração pálida a amarelada (4/4).

Histologicamente todos os cães apresentavam lesão pancreática similar. Os achados histológicos no pâncreas caracterizaram-se por ausência de formações acinares, com raras células epiteliais espalhadas no parênquima (Figura 4), composto predominantemente por células das ilhotas de Langerhans, entremeadas a

Tabela 1. Apresentação dos casos de APE com dos dados gerais dos cães, sinais clínicos e duração da doença.

Caso	Idade	Sexo	Raça	Sinais Clínicos	Duração dos sinais
1	3 anos	Macho	Pastor Alemão	Esteatorreia crônica, perda de apetite recente, dor abdominal, prostração, vômito, emagrecimento e polidipsia	1 ano
2	3 anos	Fêmea	Pastor Alemão	Esteatorreia crônica, perda de apetite recente e emagrecimento	1 ano
3	1 ano	Fêmea	SRD	Esteatorreia crônica e emagrecimento	5 meses
4	2 anos	Fêmea	SRD	Esteatorreia crônica, vômito, emagrecimento e prostração	5 meses



Figura 1. Cão, fêmea da raça Pastor Alemão, apresentando caquexia.

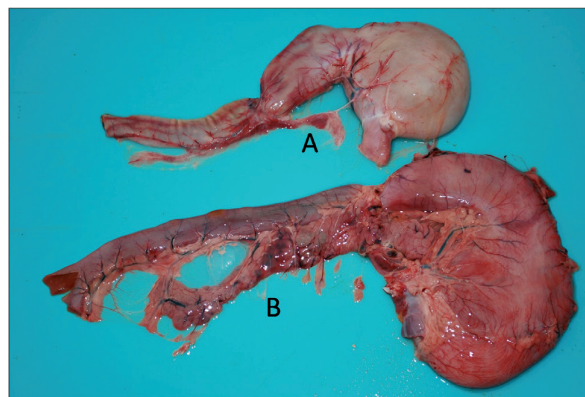


Figura 2. Pâncreas de canino afetado por APE diminuído de volume (A), comparado ao pâncreas de canino normal (B).



Figura 3. Canino, pâncreas com APE apresentando-se fino e rarefeito.

células epiteliais dos ductos pancreáticos com estroma de sustentação evidente. Infiltrado linfocitário multifocal discreto ocorreu nos casos 3 e 4. Nos quatro casos observou-se atrofia multifocal de fibras musculares esqueléticas; além de degeneração hialina e flocular no canino 4. As células do tecido pancreático remanescente foram positivas ao teste imuno-histoquímico anti-cromogranina (Figura 5), com marcação de material granular no interior das células endócrinas, correspondendo ao tecido neuroendócrino. Na imuno-histoquímica para citoqueratina, houve marcação somente em raras células epiteliais do parênquima remanescente e em ductos.

Os diagnósticos de APE nos casos apresentados foram baseados nos achados clínicos, patológicos e imuno-histoquímicos. Pela análise de dez anos,

APE representou reduzido número de casos entre as necropsias realizadas pelo SPV-UFRGS.

Os animais descritos neste trabalho tinham entre 1 e 3 anos de idade quando vieram a óbito. Segundo Wiberg *et al.* [10] os sinais clínicos de IPE resultantes de APE geralmente são observados em cães entre 1 e 5 anos de idade [10], e ao utilizar microscopia eletrônica, mudanças degenerativas em células acinares podem ser observadas a partir da sexta semana de vida [6]. Desta forma, a idade de início da manifestação clínica e do óbito dos caninos desse estudo concorda com os dados observados na literatura.

A APE é uma doença de caráter hereditário, porém seu padrão de herdabilidade ainda não está estabelecido. Acredita-se que existam vários genes envolvidos na manifestação da doença [8]. Nesse

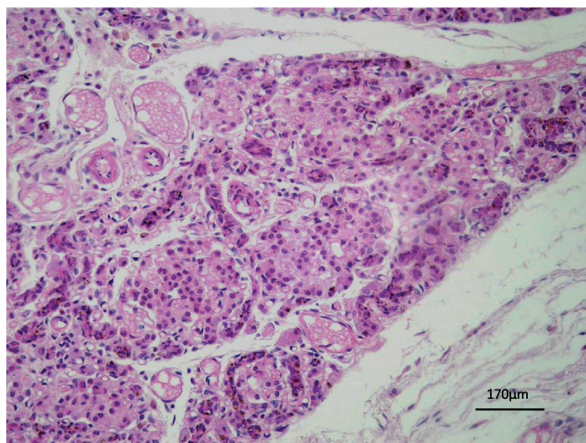


Figura 4. Canino, pâncreas. Células epiteliais rarefeitas, ilhotas de Langerhans evidentes. HE.

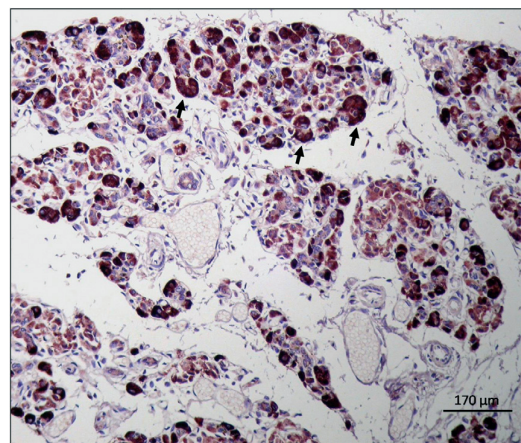


Figura 5. Canino, pâncreas. Ilhotas de Langerhans evidenciadas pela marcação imuno-histoquímica da Cromogranina (setas). Demonstrando que o tecido remanescente é composto por células endócrinas. Método estreptavidina-biotina-peroxidase, com cromógeno vermelho, contracolorado com hematoxilina de Harris.

estudo, dois caninos eram da raça Pastor Alemão e dois sem padrão racial definido (SRD). Predisposição racial foi demonstrada em cães das raças Pastor Alemão e Collie de pelo longo [2,5,6,9], muito embora a doença também já tenha sido descrita em outras raças, como o Greyhound [2]. Visto que a história familiar dos cães SRD é desconhecida, é possível que esses animais descendam de animais de alguma das raças predispostas, ou ainda, que sejam filhos de animais com uma base genética favorável, já que a doença parece não depender somente de um gene.

Os sinais clínicos geralmente manifestam após a perda de mais de 90% do parênquima funcional [2] e são típicos de IPE. Observa-se aumento de volume fecal, esteatorreia e perda de peso progressivo sem perda de apetite. Nesse trabalho o tempo de manifestação clínica média foi de 8,5 meses (5-12 meses). O primeiro sinal apresentado pelos cães acometidos pela doença foi a esteatorreia, que ocorre devido a não absorção de nutrientes. Este sinal clínico foi relatado em todos os casos, por um longo período e também foi o sinal clínico mais observado em outros estudos [9]. Caninos com APE não tratada sintomaticamente, apresentam sinais de IPE, que após a apresentação crônica de fezes volumosas pode levar à caquexia e morte [9].

A IPE pode ser diagnosticada *ante mortem*. Para o seu diagnóstico utiliza-se testes de atividade de lipase e amilase séricas, tripsina fecal, de absorção do ácido N-benzoil-L-tirosil-P-aminobenzóico (BT-

-PABA), assim como o teste de imunoreatividade a tripsina sérica canina [4,7]. Neste trabalho todos os casos foram negativos no teste de tripsina fecal, reforçando o diagnóstico de IPE. Este não deve ser o único parâmetro para diagnosticar IPE, pois há variações nos resultados desses testes de acordo com a atividade proteolítica do trato digestivo do canino no momento da realização do teste, podendo apresentar resultados falsos negativos [9].

Evidências de que a APE é uma doença de origem auto-imune tem sido observadas. Estudos histológicos envolvendo a patogênese da doença demonstram que antes da fase em que há rarefação ou ausência de células acinares ocorre inflamação linfocitária do tecido pancreático [8]. Se no momento do exame histológico o tecido acinar já está completamente ausente, não é possível observar este infiltrado. Nos casos 3 e 4 foi possível visualizar infiltrado linfocitário leve no tecido pancreático, o que pode ter significado na patogênese da doença, porque eles apresentaram um curso mais agudo. Outra possibilidade seria de que o infiltrado tenha ocorrido devido aos debris celulares presentes.

O anticorpo anti-cromogranina é um marcador de tecido neuroendócrino, enquanto o anticorpo anti-citoqueratina marca células epiteliais [1]. Histologicamente, o pâncreas é composto de dois tecidos com características e especialidades distintas: o neuroendócrino, presente nas ilhotas de Langerhans; e o epitelial, que forma os ácinos pancreáticos responsáveis pela

excreção de enzimas digestivas no trato gastrointestinal [3]. Animais acometidos por APE têm as células acinares rarefeitas ou ausentes. Esta é a principal característica que permite constatar-se de que a APE, e não uma pancreatite, é a causa da IPE. Pois em pancreatite ambas as porções do tecido pancreático estarão afetadas. A marcação imuno-histoquímica evidenciando as células endócrinas e a ausência de células exócrinas no tecido pancreático ajuda a evidenciar a atrofia e esclarece o diagnóstico de APE.

Com base nos resultados, conclui-se que a atrofia pancreática exócrina apresentou-se com baixa frequência entre os diagnósticos *post mortem* de cães no SPV-UFRGS. Pela análise dos casos atingidos, a doença deve ser considerada um diagnóstico diferencial em casos de diarreia pastosa crônica e emagrecimento em cães. Na presença destes sinais clínicos, a APE deve ser suspeitada em cães de raças predispostas

e sem histórico familiar conhecido. Este estudo comprova o fato de que APE afeta caninos adultos jovens, entre 1 e 5 anos de idade. Além disso, este trabalho realiza exame imuno-histoquímico, como alternativa auxiliar para o diagnóstico de APE através da evidênciação do tecido neuroendócrino, característica particular dessa doença.

NOTAS INFORMATIVAS

¹DAKO North America Inc., Carpinteria, CA-USA.

²Vector@NovaRED™, Burlingame, CA-USA.

Agradecimentos. Aos demais colegas do Setor de Patologia Veterinária. Parte deste trabalho foi apoiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERÊNCIAS

- 1 Almeida J.R.C., Pedrosa N.L., Leite J.B., Fleming T.R.P., Carvalho V.H. & Cardoso A.A.A. 2007. Marcadores tumorais: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 53(3): 305-316.
- 2 Brenner K., Harkin K.R., Andrews G.A. & Kennedy G. 2009. Juvenile pancreatic atrophy in greyhounds: 12 Cases (1995-2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23: 67-71.
- 3 Charles J.A. 2006. Pancreas. In: Jubb Kennedy and Palmer. *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5.ed. Guelph: Elsevier, pp.389-423.
- 4 Clark L.A. 2004. Transmission genetics of pancreatic acinar atrophy in the german shepherd dog and development of microsatellite DNA-based tools for canine forensics and linkage analysis. 88p. Bryan, Texas. Dissertation (Doctor of Philosophy) - Office of Graduate Studies, Texas A & M University.
- 5 Clark L.A., Wahl J.M., Steiner J.M., Zhou W., Ji W., Famula T.R., Williams D.A., Murphy K.E. 2005. Linkage analysis and gene expression profile of pancreatic acinar atrophy in the german shepherd dog. *Mammalian Genome*. 16: 955-962.
- 6 Moeller E.M., Steiner J.M., Clark L.A., Murphy K.E., Famula T.R., Williams D.A., Stankovics M.E. & Vose A.S. 2002. Inheritance of pancreatic acinar atrophy in german shepherd dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 63(10): 1429-1434.
- 7 Watson P.J. 2003. Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 44: 306-312.
- 8 Westermarck E., Saari S.A.M. & Wiberg M.E. 2010. Heritability of exocrine pancreatic insufficiency in german shepherd dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 24: 450-452.
- 9 Westermarck E. & Wiberg M. 2003. Exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 33: 1165-1179.
- 10 Wiberg M.E., Saari S.A.M., Westermarck E. & Meri S. 2000. Cellular and humoral immune responses in atrophic lymphocytic pancreatitis in german shepherd dogs and rough-coated collies. *Veterinary Immunology and Immunopa-*