

UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP
PROGRAMA DE MESTRADO EM PATOLOGIA AMBIENTAL E EXPERIMENTAL

**OCORRÊNCIA E ASPECTOS PATOLÓGICOS DE
LESÕES NODULARES ADRENOCORTICAIS EM
FURÕES (*Mustela putorius furo*): um
estudo retrospectivo de 145 casos**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Patologia Ambiental e
Experimental da Universidade Paulista –
Unip, para a obtenção do título de Mestre
em Patologia Ambiental e Experimental.

SIMONE ALVES DOS SANTOS

SÃO PAULO

2017

UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP
PROGRAMA DE MESTRADO EM PATOLOGIA AMBIENTAL E EXPERIMENTAL

**OCORRÊNCIA E ASPECTOS PATOLÓGICOS DE
LESÕES NODULARES ADRENOCORTICAIS EM
FURÕES (*Mustela putorius furo*): um
estudo retrospectivo de 145 casos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista – Unip, para a obtenção do título de Mestre em Patologia Ambiental e Experimental, sob orientação do Prof. Dr. José Guilherme Xavier.

SIMONE ALVES DOS SANTOS

SÃO PAULO
2017

Santos, Simone Alves dos.

Ocorrência e aspectos patológicos de lesões nodulares adrenocorticais em furões (*Mustela Putorius Furo*): um estudo retrospectivo de 145 casos / Simone Alves dos Santos. - 2017.

23 f. : il. color. + CD-ROM.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental, São Paulo, 2017.

Área de concentração: Biologia da Diferenciação e Transformação Celular.

Orientador: Prof. Dr. José Guilherme Xavier.

1. Adrenais. 2. Neoplasmas. 3. Furões. I. Xavier, José Guilherme (orientador). II. Título.

SIMONE ALVES DOS SANTOS

**OCORRÊNCIA E ASPECTOS PATOLÓGICOS DE
LESÕES NODULARES ADRENOCORTICAIS EM
FURÕES (*Mustela putorius furo*): um
estudo retrospectivo de 145 casos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista – Unip, para a obtenção do título de Mestre em Patologia Ambiental e Experimental.

BANCA EXAMINADORA

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. José Guilherme Xavier
Universidade Paulista – UNIP

Prof. Dr. Celso Martins Pinto
Universidade de Santo Amaro – UNISA

Prof. Dr. Franco Ferraro Calderaro
Universidade Paulista – UNIP

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que iluminou o meu caminho durante essa caminhada, me dando forças para vencer todos os obstáculos, sem ele não conseguiria alcançar os meus objetivos.

Aos meus pais Abílio e Marina “*in memoriam*” que desde muito cedo me ensinaram o valor do estudo, meu filho Rafael pelo apoio nos momentos de dificuldades, pela compreensão durante os períodos que precisei me ausentar, pelo carinho e pela confiança durante esta trajetória.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Guilherme Xavier, pela sua competência, presteza, paciência e incentivo com que sempre me orientou e que tornaram possível a conclusão desse trabalho.

A todos os professores que participaram do meu desenvolvimento, meus sinceros agradecimentos.

Ocorrência e aspectos patológicos de lesões nodulares adrenocorticais em furões (*Mustela putorius furo*): um estudo retrospectivo de 145 casos¹

Simone Alves²; Cícero J.S. Costa³; José M.P. Mouriño⁴; José G. Xavier^{2,3}

ABSTRACT: Alves S., Costa, C.J.S., Mouriño, J.M.P., Xavier, J.G. 2017. [Ocurrência and pathologic findings in adrenocortical nodular lesions in ferrets (*Mustela putorius furo*): a retrospective study of 145 cases] Ocorrência e aspectos patológicos de lesões nodulares adrenocorticais em furões (*Mustela putorius furo*): um estudo retrospectivo de 145 casos. Pesquisa Veterinária Brasileira 00(0):00-00. Pós-graduação em Patologia Ambiental e Experimental, Universidade Paulista, Avenida José Maria Whitaker 290, Vila Clementino, São Paulo, SP, 04057-000, Brasil. E-mail: xavier2126@gmail.com

Ferrets are carnivorous mammals who have become popular as household pets. They are imported gonadectomized, ongoing to an increase in neoplastic disease. The most reported tumors are found in the endocrine system, with a highlight to pancreatic, adrenal, testicles, ovary and thyroid ones. The present study included 145 adrenocortical tumors who were admitted to an Veterinary Pathology Laboratory in São Paulo, between 2005 and 2017. Formalin-fixed, paraffin-embeded, and haematoxylin and eosin-stained slides were analysed in each lesion. The processes predominated in animals of 4 and 5 years old, with lesion precocity in females. The proliferative lesions in the adrenal cortex of ferrets manifests as cysts, hyperplasias, adenomas and carcinomas, with a predominance of benign lesions in our study (68,27% of cases), as observed in humans. Carcinomas were more frequent on males, presenting increased mitotic rate, capsular invasion, vascular embolization and eventual mucin deposition. Ferrets adrenocortical tumors presents great analogy with the same processes diagnosed in humans, demonstrating potential to its use as a model in comparative pathology.

Index terms: adrenal, neoplasm, ferrets

¹ Recebido em

Aceito para publicação em.....

² Pós-graduação em Patologia Ambiental e Experimental, Universidade Paulista, Avenida José Maria Whitaker 290, Vila Clementino, São Paulo, SP, 04057-000, Brasil. Pesquisa de mestrado. Autor para correspondência: xavier2126@gmail.com

³ Curso de Medicina Veterinária, Universidade Metodista de São Paulo, Avenida Dom Jaime de Barros Câmara 1000, Planalto, São Bernardo do Campo, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Clínico veterinário autônomo

RESUMO: Os furões são mamíferos carnívoros com uso crescente como animais de estimação. São importados já gonadectomizados, evento associado a um incremento na ocorrência de neoplasias. Particularmente as neoplasias endócrinas são as mais relatadas na espécie, destacando-se as pancreáticas, adrenais, testiculares, ovarianas e tireoidianas. O presente estudo enfoca a casuística de formações adrenocorticais em furões, considerando-se sua distribuição etária e por gêneros, aspectos macroscópicos e padrões microscópicos. Foram analisadas 145 lesões, procedendo-se sua descrição macroscópica, inclusão em parafina e avaliação microscópica em cortes de 5mm corados por hematoxilina-eosina. Os processos concentraram-se em animais entre 4 e 5 anos, havendo maior precocidade lesional em fêmeas. À semelhança do caracterizado em humanos, predominaram as lesões benignas (68,27% dos casos), divididas em cistos, hiperplasias e adenomas. Os carcinomas foram mais frequentes em machos, caracterizando-se pela maior faixa etária média dentre as condições diagnosticadas. Exibiram maiores dimensões em relação aos processos benignos, áreas necróticas, invasão capsular, incremento mitótico, embolização vascular e eventual produção de mucina. De maneira geral as formações adrenocorticais em furões apresentaram grande analogia com os mesmos processos diagnosticados em humanos, mostrando potencial para sua utilização como modelo em patologia comparada.

Palavras-chave: adrenais, neoplasmas, furões

INTRODUÇÃO

Os furões apresentam uma incidência e um espectro de condições neoplásicas semelhantes aos de outras espécies de mamíferos, destacando-se um incremento nesses processos em animais castrados precocemente, entre 2 e 4 meses de idade (Iwa et al. 2008, Shoemaker et al. 2000, Rosenthal et al. 1993). Os tumores endócrinos são os de maior incidência, correspondendo, segundo estudos retrospectivos, respectivamente, a 40% e 53% das neoplasias diagnosticadas na espécie (Antinoff et al. 2004, Fox et al. 2000). Dentre as principais ocorrências oncológicas destacam-se, em ordem decrescente de frequência, as neoplasias de ilhotas pancreáticas, os tumores adrenais e os linfomas (Li et al. 1998). Assim, as neoformações adrenais são muito comuns em furões, com o surgimento crescente com a progressão da idade. Dentre elas, predominam as formações adrenocorticais, usualmente associadas a sinais clínicos como alopecia, ginecomastia, poliúria e polidipsia, caracterizando a síndrome denominada endocrinopatia associada à adrenal, desencadeada pela produção ectópica de hormônios sexuais e seus precursores pela adrenal comprometida (Bielinska et al. 2006, Rosenthal & Peterson 1996). Segundo a literatura, predominam os processos benignos, destacando-se as hiperplasias e os adenomas (Weiss & Scott 1997). Um dos maiores desafios relacionados às neoformações adrenocorticais é de caráter diagnóstico, visto que as características morfológicas das nodulações, sejam hiperplásicas, neoplásicas benignas ou malignas frequentemente se sobrepõem, tornando amiúde subjetiva a distinção entre elas.

Nódulos adrenocorticais são achados frequentes na espécie humana, com prevalência de 4% em necropsias em geral (Kloos et al. 1995). Os carcinomas adrenocorticais, porém, são condições raras, apresentando elevada agressividade biológica e sendo usualmente fatais, em grande medida por serem, em geral, identificados em fases evolutivas avançadas do processo (Else et al. 2014). A baixa frequência da condição estimula a busca por modelos de estudo em termos de patologia comparada. Nesse sentido, modelos murinos vêm sendo empregados, associados a modificações genéticas particulares e a sua utilização como receptores de enxertos de formações humanas (primárias ou de linhagens celulares), tendo em vista que a ocorrência natural da condição em camundongos é extremamente baixa (Basham et al. 2016). A elevada ocorrência espontânea de neoformações adrenocorticais em furões castrados potencializa seu emprego como um modelo possível para o estudo dessas condições.

No sentido de contribuir para a compreensão da natureza das neoformações adrenocorticais de furões e de seu potencial como modelo para a condição em humanos, foi

avaliada distribuição dessas lesões a partir de amostras recebidas em laboratório de diagnóstico em Patologia Animal, considerando-se gênero e idade dos animais acometidos e os aspectos anatomopatológicos das formações.

MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Animais: Foram avaliadas formações nodulares provenientes de 145 adrenalectomias realizadas em 138 furões (*Mustella putorius furo*), de ambos os sexos, na cidade de São Paulo, no período de 2005 a 2017.

2.2. Colheita de material para a avaliação histológica: As peças cirúrgicas foram imediatamente imersas em solução de formol a 10%, procedendo-se após a fixação a sua avaliação macroscópica e representação para emblocagem em parafina, seguindo-se a realização de cortes de aproximadamente 5µm em micrótomo, corados pelo método de hematoxilina-eosina.

2.3. Classificação histopatológica: Os cortes de adrenal corados pela hematoxilina-eosina foram examinados no microscópio óptico, sendo o diagnóstico histopatológico baseado em critérios estabelecidos em literatura (Labelle et al. 2004, Stojadinovic et al. 2003, Weiss1984).

2.4. Estatística: Quando pertinente, os dados foram submetidos a estatística descritiva.

RESULTADOS

Foram coletadas 145 formações nodulares de adrenais de furões (*Mustela putorius furo*) provenientes de adrenalectomias realizadas em 138 animais, sendo 82 machos e 56 fêmeas, todos gonadectomizados (quadro 1). No total foram 7 lesões bilaterais, com diagnóstico convergente em 2 delas, adenomas e hiperplasias.

A idade média de aparecimento de lesões nodulares adrenocorticais concentrou-se entre os 49 e 58 meses de vida, englobando desde lesões adaptativas até neoplasias malignas (tabela 1, figura 1).

Tabela 1– Idade média dos furões (*Mustela putorius furo*), em meses, apresentando lesões císticas, hiperplásicas, adenomatosas e carcinomatosas

gênero\ processo	cisto	hiperplasia	adenoma	carcinoma
Fêmeas	–	49	51	55
Machos	55	55	55	58
Total	55	52	53	57

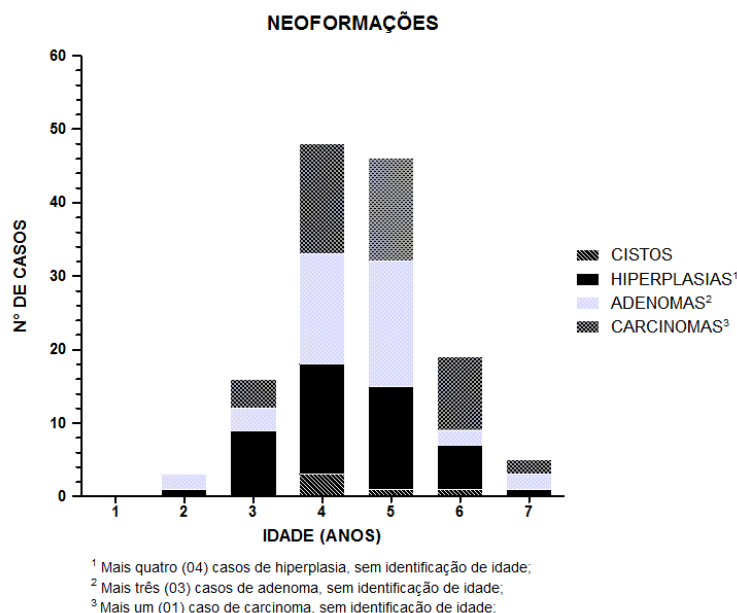


Figura 1 – Distribuição etária das lesões adrenocorticais

Utilizando-se os critérios histopatológicos recomendados para a classificação de lesões nodulares adrenais, foram diagnosticadas 99 lesões benignas e 46 malignas (figura 2).

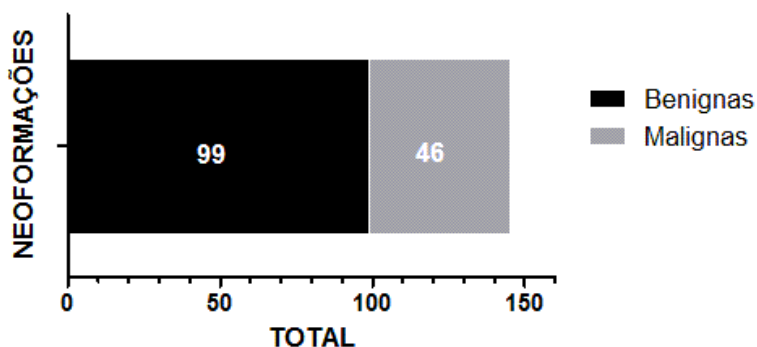


Figura 2 – Total de neoformações adrenocorticais avaliadas histologicamente em furões (*Mustela putorius furo*)

Dentre as formações benignas predominaram os processos não neoplásicos, hiperplasias (50) e cistos (5), sendo os primeiros mais frequentes em machos e os últimos apenas diagnosticados nestes (figura 3). Os adenomas corresponderam a 44 lesões, sendo distribuídos uniformemente entre machos e fêmeas.

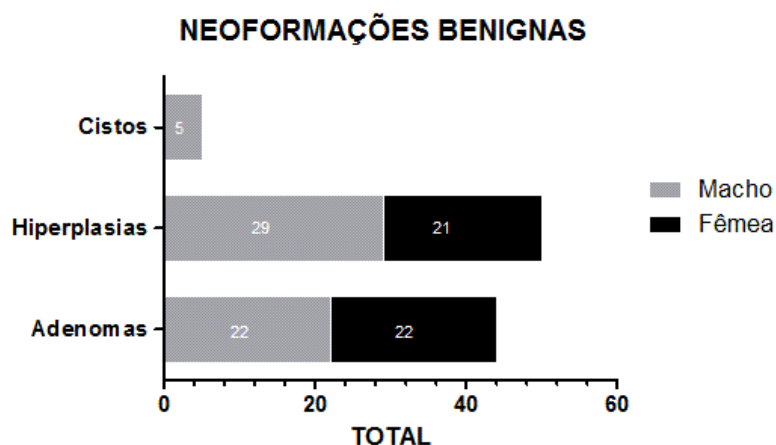


Figura 3 – Diagnóstico histopatológico de neoplasias benignas em furões, considerando-se os gêneros

Já em relação aos processos malignos, foi observado um amplo predomínio em machos, correspondendo a 30 lesões, contra 16 diagnosticadas em fêmeas (figura 4).

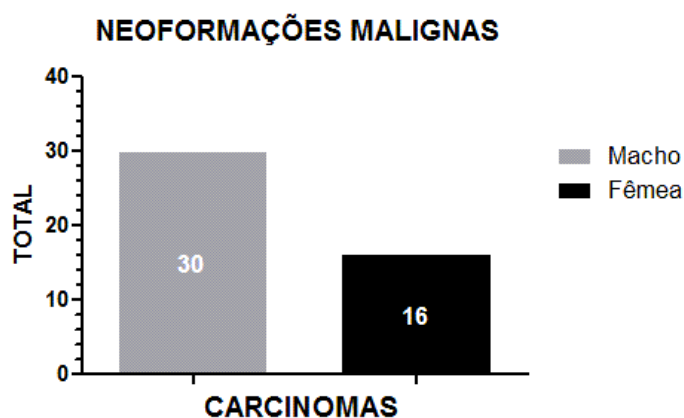


Figura 4 – Total de carcinomas diagnosticados em furões, considerando-se os gêneros

O aspecto macroscópico das lesões mostrou-se semelhante, identificando-se lesões nodulares em parênquima adrenal, com superfície lisa, coloração pálida, variando de esbranquiçada a castanho-amarelada, e consistência elástica, porém com variação em dimensões e eventuais cavitações (figura 5).

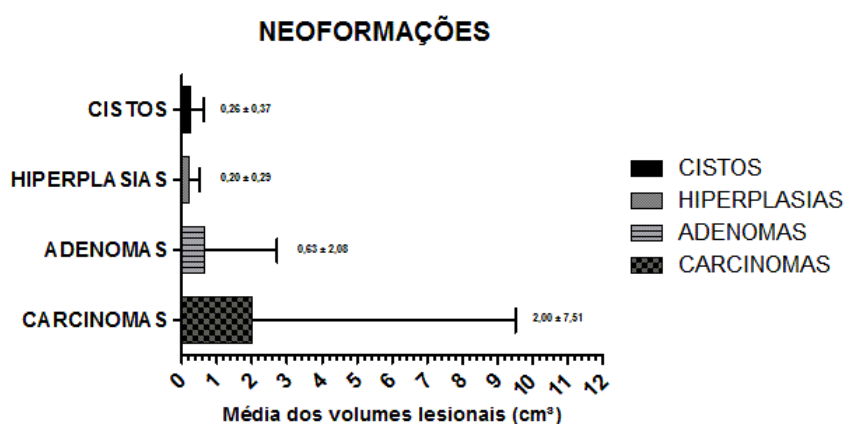


Figura 5 – Volume médio das neoplasias adrenocorticais em furões (cm³), de acordo com o diagnóstico histopatológico

Pequena parcela das amostras apresentou o aumento de volume em decorrência de lesão cística cortical, delimitada por camada única de células pavimentosas ou eventualmente cúbicas. As lesões císticas apresentaram-se com disposição aleatória em parênquima adrenocortical, restringindo-se, em nossa amostragem, aos machos. O conteúdo cístico exibiu aspecto hialino fracamente acidófilico (figura 6).

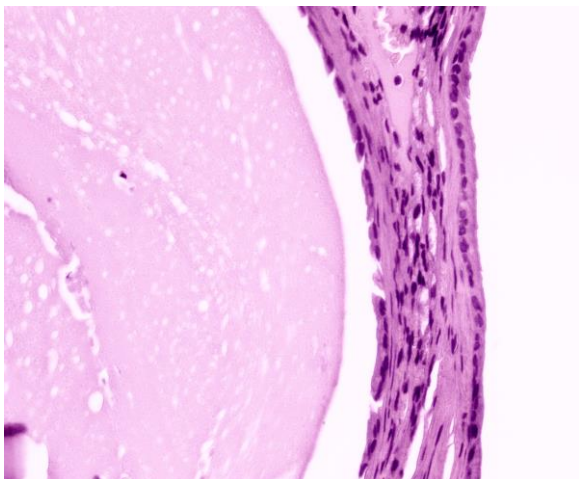


Figura 6 – Fotomicrografia de corte histológico de formação em adrenal de furão (*Mustela putorius furo*) exibindo lesão cística delimitada por epitélio cúbico simples. Conteúdo cavitário amorfo, fracamente acidofílico (hematoxilina-eosina, objetiva 40x)

Nas formações sólidas, predominou o arranjo cordonal ou lobulado.

Em quadros hiperplásicos, as células reacionais assemelharam-se a componentes da zona fasciculada, apresentando formato poliédrico, núcleo ovalado dotado de cromatina frouxa e citoplasma amplo, fracamente acidofílico, com eventual microvacuolização. Distribuição em agregados sólidos, hipercelulares, com células dispostas em cordões ou lojas (figura 7). Mitoses infrequentes. Entre as hiperplasias, uma característica importante foi o desenvolvimento de proliferações supracapsulares. Componente fusocelular associado à formação foi identificado em parcela das lesões, havendo a presença de áreas císticas e foco hemopoético em casos isolados. Figuras de mitose foram raras, inexistindo sítios necróticos.

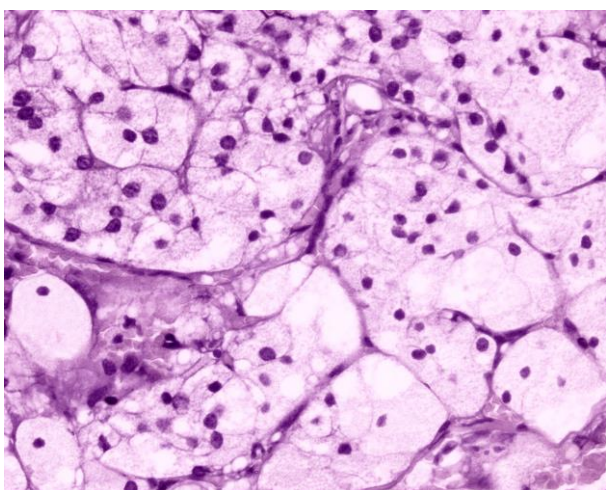


Figura 7 – Fotomicrografia de corte histológico de formação em adrenal de furão (*Mustela putorius furo*) exibindo população poliédrica de células dispostas solidamente, constituindo lojas delimitadas por delicado estroma reticular. Os núcleos apresentam aspecto vesicular e cromatina frouxa, sendo o citoplasma fracamente acidofílico (hematoxilina-eosina, objetiva 40x)

Em adenomas, uma característica histológica relevante foi a presença de delimitação da formação, total ou parcial, por cápsula (figura 8).

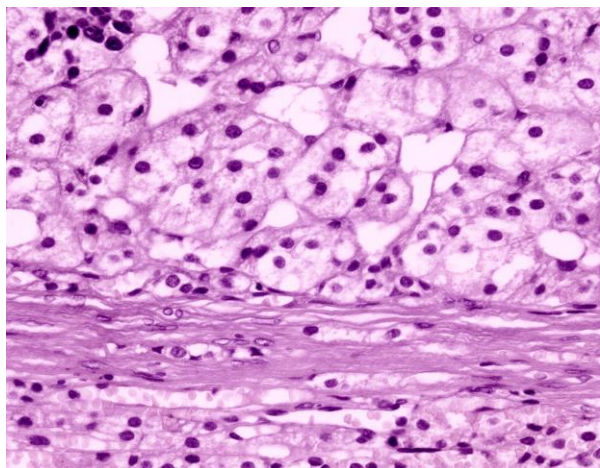


Figura 8 – Fotomicrografia de corte histológico de formação em adrenal de furão (*Mustela putorius furo*) exibindo transição entre parênquima glandular (à esquerda) e formação adenomatosa (à direita), delimitada por delgada estrutura capsular (hematoxilina-eosina, objetiva 40x)

Discreto incremento mitótico e eventual componente fusocelular foram identificados em parcela dos casos, inexistindo áreas necróticas importantes. O estroma mostrou-se escasso, com o predomínio de fibras reticulares. Em meio às formações, à semelhança do descrito em hiperplasias, eventual presença de agregados fusocelulares, organizados em feixes (figura 9).

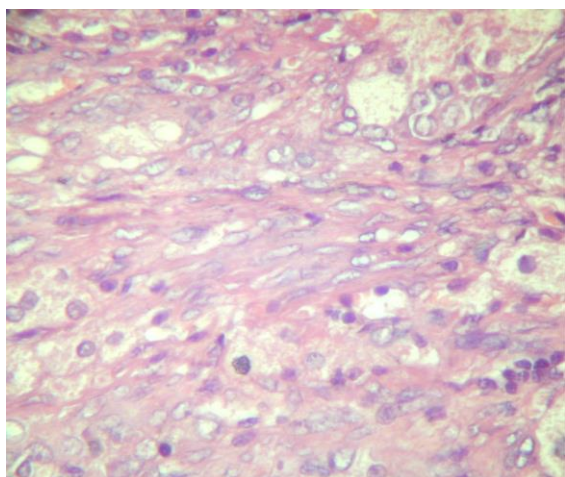


Figura 9 – Fotomicrografia de corte histológico de formação em adrenal de furão (*Mustela putorius furo*) exibindo componente fusocelular em meio às células hiperplásicas (hematoxilina-eosina, objetiva 40x)

Os carcinomas caracterizaram-se por apresentar maior diversidade histológica. Uma alteração comum a todos os casos foi a presença de invasão da cápsula da adrenal. Em contraposição, nenhuma dessas formações exibiu encapsulamento. A população neoplásica exibiu importante aumento de relação núcleo/citoplasma e anisocariose. A atividade mitótica apresentou-se de discreta a moderada, com atipias (figura 10). Frequentes sítios necróticos. Êmbolos neoplásicos em vasos sanguíneos foram achados frequentes. Eventualmente as células neoplásicas dispuseram-se em paliçada delimitando espaços lacunares parcialmente preenchidos por mucina, assumindo um aspecto mixoide e estando presentes em 3 ocasiões (figura 11). Componente fusocelular foi evidenciado em 2 casos.

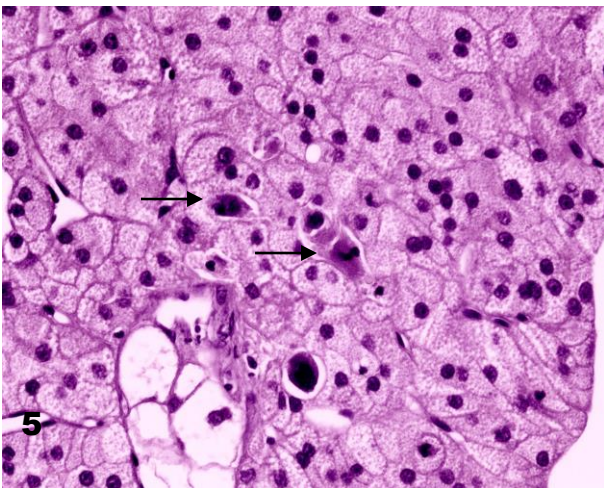


Figura 10 – Fotomicrografia de corte histológico de formação em adrenal de furão (*Mustela putorius furo*) exibindo anisocariose em células neoplásicas e incremento mitótico (setas) (hematoxilina-eosina, objetiva 40x)

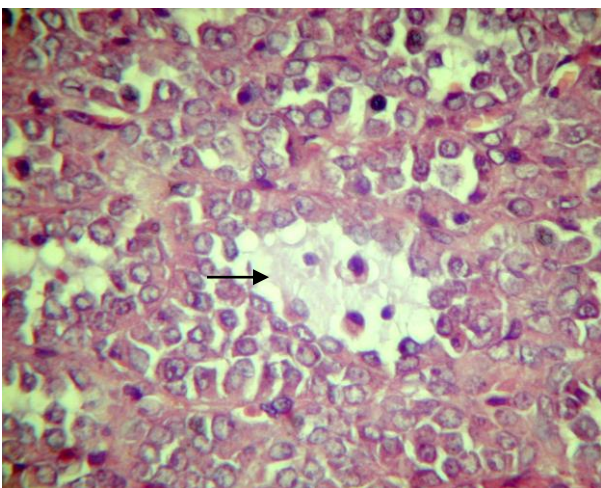


Figura 11 – Fotomicrografia de corte histológico de formação em adrenal de furão (*Mustela putorius furo*) exibindo população poliédrica de células dispostas frouxamente, com eventual delimitação de estruturas císticas, preenchidas por material fracamente basofílico, de aspecto mucinoso (seta), característico da variante mixoide de carcinoma adrenocortical (hematoxilina-eosina, objetiva 40x)

Um quadro sinóptico apresenta os principais achados histopatológicos relativos a cada tipo de formação adrenocortical (quadro 1).

Quadro 1 – Principais características histopatológicas de formações adrenais provenientes de adrenalectomias em furões (*Mustela putorius furo*).

diagnóstico	cápsula	necrose	área fusocelular	cistos	mitoses	crescimento supracapsular	invasão capsular	êmbolos neoplásicos
cisto	-	-	-	+	-	-	-	-
hiperplasia	-	-	+	+	-	+	-	-
adenoma	+	+	+	-	+	-	-	-
carcinoma	-	++/+++	+	+	++	-	+	+

*+: focal; ++:moderada; +++: extensa

DISCUSSÃO

Formações adrenocorticais são processos frequentes em furões, em particular em animais gonadectomizados, com o predomínio de lesões benignas (Weiss & Scott 1997). As células produtoras de esteroides do córtex adrenal e das gônadas derivam de progenitores comuns do trato urogenital no embrião. Nos furões castrados, a perda da produção esteroidal gonadal resulta em perda da inibição do GnRH hipotalâmico e aumento de liberação de LH hipofisário. A estimulação crônica das células adrenocorticais resulta em elevação na síntese de esteroides pela adrenal, determinando hiperplasia adrenocortical e finalmente tumorigênese. Essa hipótese é comprovada a partir da evidência da expressão de LHR em adrenais de furões e da resposta positiva ao teste de estimulação pelo GnRH em furões castrados portadores de tumores adrenocorticais (Schoemaker et al. 2002). Esse efeito também já foi verificado em outras espécies, como camundongos, ratos, hamsters e cobaias (Bakthavatchalu et al. 2016).

A exposição a fotoperíodos prolongados em animais mantidos sob iluminação artificial também tem sido postulada como um fator associado à elevação da incidência de neoplasmas, particularmente endócrinos, em furões (Simone-Freilicher 2005).

Nódulos adrenocorticais são achados usuais na espécie humana, com prevalência de 4% em necropsias em geral, alcançando 7% em pessoas acima de 70 anos (Kloos et al. 1995). Na maioria dos estudos acerca de tumorações adrenocorticais, predominam as lesões

benignas, à semelhança de nossa amostragem, na qual as lesões benignas e malignas corresponderam, respectivamente, a 68,3% e 31,7% dos casos. Esses números são próximos aos encontrados por Weiss et al. 1997, com amostragem inferior, de 94 casos, que observaram o predomínio de hiperplasias (56%), seguidas de carcinomas (26%) e adenomas (16%). Merece referência estudo que, em contraste com levantamentos norte-americanos e japoneses, investigou a população de furões na Itália e obteve, a partir de uma casuística de 300 tumorações adrenocorticais, dados opostos, com predomínio de lesões malignas, correspondendo a 76% dos casos (Avallone et al. 2016).

Em nossa amostragem, 64,8% dos casos concentraram-se em animais entre 4 e 5 anos de idade, concordando com a literatura, que indica maior incidência entre 3 e 5 anos de idade (Bakthavatchalu et al. 2016). Merece referência a idade média precoce do surgimento de processos benignos nas fêmeas, de 49 meses, em contraposição ao observado em machos, nos quais essas lesões são detectadas em animais com idade média de 55 meses. Embora tenham sido diagnosticadas lesões em animais em ampla faixa etária, desde 24 até 84 meses, existiu uma tendência à elevação da idade de acometimento de acordo com a natureza da lesão, respectivamente: reacional, neoplásica benigna e maligna. Tais dados refletem a lógica da carcinogênese em múltiplas etapas e do maior tempo para o estabelecimento do fenótipo maligno. O modelo hiperplasia-adenoma-carcinoma tem sido postulado como efetivo em órgãos endócrinos, porém padrões de clonalidade e ploidia do DNA são heterogêneos, não guardando correlação consistente com os aspectos histológicos teciduais (Dias-Cano et al. 2000).

Nódulos isolados em geral compreendem adenomas, exibindo, em análise clonal, monoclonalidade, e sendo mais frequentes em mulheres. Essa relação de gênero, embora de pequena magnitude, também foi observada em nossa amostragem, com número superior de adenomas nas fêmeas em relação aos machos. Complementarmente, em analogia ao identificado em humanos, além do predomínio de lesões benignas sobre as malignas, nas fêmeas a magnitude dessa diferença mostrou-se superior (Reeinhart et al. 1996), sendo a relação entre nódulos benignos e malignos observada neste estudo 2,68 em fêmeas frente a 1,87 em machos.

Na espécie humana, os carcinomas adrenocorticais são raros, bastante agressivos e usualmente fatais, em grande medida por serem diagnosticados apenas em fases evolutivas avançadas da condição (Else et al. 2014).

As alterações endócrinas relacionadas às tumorações determinam, mesmo em lesões benignas, importante morbidade. Postula-se uma participação da inibina na tumorigênese

adrenocortical em furões (Bielinska et al. 2009), tendo sido bem caracterizada em tumores adrenocorticais com diferenciação mixoide (Peterson et al. 2004). Analogamente, foi identificada sua expressão em tumores adrenocorticais pediátricos em humanos (Rich et al. 2002).

A caracterização histopatológica desses processos é desafiadora, dada a frequente sobreposição de achados morfológicos, fato que pode contribuir para discrepâncias diagnósticas em diferentes casuísticas (Labelle et al. 2004). Os principais parâmetros morfológicos utilizados para o diagnóstico diferencial das lesões adrenocorticais foram descritos por Weiss 1984, relacionando-se a padrão de crescimento, presença de cápsula, grau de vascularização, pleomorfismo celular, atividade mitótica, invasão capsular e embolização tumoral. Os carcinomas adrenocorticais exibem padrões variados de crescimento, sendo os mais comuns os trabeculares, mas massas alveolares e crescimentos sólidos difusos podem ser evidenciados (Bostwick & Eble 1997). Parâmetros adicionais, no sentido de distinguir entre processos hiperplásicos, neoplásicos benignos e malignos, têm sido avaliados, particularmente nas espécies humana e canina, destacando-se a pesquisa de proteínas envolvidas no controle do ciclo celular e da atividade proliferativa propriamente dita (Libe 2015; Jain et al. 2010; Labelle et al. 2004; Stojadinovic et al. 2003).

Em consonância com o referido em literatura, em nossa amostragem predominaram processos benignos, correspondendo a 68% das amostras. Cistos solitários ou múltiplos são ocasionalmente identificados em adrenais de furões, apresentando, histologicamente, delineamento por camada única de epitélio cuboidal baixo. Em sua luz predomina material hialino, fracamente acidofílico (Fox et al. 2014). O perfil imuno-histoquímico do epitélio cístico favorece origem biliar (Narama et al. 2006). Quando associados a expansões parenquimatosas adrenocorticais, são considerados secundários a estas (Chien et al. 2008). Nos casos aqui relatados como cistos, estes apresentaram-se como estruturas independentes, dissociadas de incremento parenquimatoso. A natureza das células epiteliais da lesão é controversa, existindo evidências de origem mesotelial e de derivação de estruturas ductais hepáticas (Koperski et al. 2017).

A glândula adrenal humana apresenta compartimentalização, correspondendo a uma zona cortical externa e uma medular interna. A maior extensão é ocupada pela primeira, organizada em três zonas, respectivamente, de fora para dentro: glomerulosa, composta por pequenas células angulares, produtora de aldosterona; fasciculada, constituída por células ricas em lipídeos dispostas em colunas, com atividade secretora de glicocorticoides; e reticulada, caracterizada por células acidofílicas agrupadas em cordões em meio a vasos

sinusoidais e vinculada à síntese principalmente de hormônios androgênicos (McNicol 2011). Nos furões, a região cortical é completada por uma camada adicional, a zona intermédia, localizada entre as zonas glomerulosa e fasciculada (Holmes 1961). Embora sem clara distinção, nas lesões adrenocorticais sólidas as células exibiram morfologia próxima à observada em componentes das zonas fasciculada e reticulada. Tumores adrenocorticais de furões cursam com níveis plasmáticos elevados de esteroides (Rosenthal & Peterson 1996).

A presença de crescimentos teciduais supracapsulares foi uma característica distintiva das lesões hiperplásicas. Estas foram constituídas por população celular homogênea, conferindo ao tecido aspecto monótono (Jones et al. 1997).

Os adenomas exibiram com frequência delimitação parcial por cápsula de natureza conjuntiva. O incremento mitótico nessas situações, quando presente, foi discreto. Já nos carcinomas identificou-se maior diversidade estrutural, com destaque para a presença de invasão capsular. Embolização neoplásica em vasos sanguíneos também foi um achado relevante, assim como o incremento mitótico e sítios necróticos. O pleomorfismo foi variável, identificando-se, no entanto, áreas hipercelulares. Destacou-se também, nos processos malignos, a ocorrência de áreas necróticas, proeminentes em 45% dos casos. A presença de componente fusocelular acompanhou as formações adrenocorticais, surgindo em lesões benignas e malignas, porém com maior frequência nas primeiras. Dados da literatura evidenciam a presença dessas células em até 57% dos casos de formações adrenais de furões (Gliatto et al. 1995). A natureza desse componente fusocelular é controversa, existindo evidências ultraestruturais e imuno-histoquímicas que sugerem origem em musculatura lisa (Gliatto et al. 1995). Ainda é discutido se constituem uma população hiperplásica, metaplásica ou neoplásica. Uma derivação possível seria a partir de células musculares lisas associadas à cápsula adrenal, exibindo resposta hiperplásica análoga à identificada em adrenais de camundongos (Goodman et al. 1996). Outras hipóteses seriam a origem a partir de paredes vasculares e a partir de trabéculas (Holmes 1961). Nódulos de células fusiformes do estroma ovariano ectópicas foram relatados em adrenais de mulheres pós-menopausa ou ovariectomizadas, sugerindo atividade hipofisária induzindo a diferenciação de células mesenquimais no córtex adrenal em células estromais ovarianas. Alguns autores levantam a possibilidade de processo semelhante em fêmeas de furões gonadectomizadas (Lipman et al. 1993, Rosenthal et al. 1993). Peterson et al. 2003 evidenciaram positividade do componente fusocelular de carcinomas adrenocorticais para actina de músculo liso, porém com atividade proliferativa equivalente à de células carcinomatosas adrenocorticais, sugerindo sua natureza neoplásica. Outro componente identificado, porém com menor frequência, foi o mixoide,

presente apenas em 3 lesões nodulares, todas malignas. Peterson et al. 2003 sugerem maior agressividade desses tumores com base em uma atividade proliferativa mais pronunciada, maior invasividade e elevado potencial metastático. Morfologicamente são observadas, nas áreas mixoides, células neoplásicas dispostas em trabéculas ou cordões com citoplasma amplo e núcleo central com pouca atipia. Tais células frequentemente delimitam áreas contendo material mucinoso. Considerando-se seu aspecto imunofenotípico, a sua origem mais provável é a zona reticular do córtex adrenal. Merece destaque a descrição, na espécie humana, de raros adenomas mucinosos de adrenal, além de carcinomas com esse padrão de diferenciação (Brown et al. 2000). Ainda uma origem comum entre células adrenocorticais e células epiteliais do estroma gonadal, ambas derivadas da mesoderme esplâncnica, poderia estar envolvida na gênese dessa mucina (Peterson et al. 2003).

Embora relatados com relativa frequência em estruturas gonadais, tendo sido observados em furões, em nossa amostragem não foi identificado nenhum caso de teratoma adrenocortical (Williams et al. 2001).

CONCLUSÕES

Em analogia ao identificado em lesões nodulares adrenocorticais na espécie humana, em furões também predominaram os processos benignos.

Em média, as fêmeas desenvolveram lesões nodulares adrenocorticais mais precocemente do que os machos.

O período de maior concentração dos nódulos adrenocorticais envolveu animais entre 4 e 5 anos.

As lesões malignas apresentaram maiores dimensões que os processos benignos.

Em termos morfológicos, os carcinomas exibiram limites imprecisos em contraponto à frequente delimitação por cápsula em lesões adenomatosas, maior atividade mitótica e eventual produção de mucina.

REFERÊNCIAS

- Antinoff N., Hahn K. 2004. Ferret oncology: diseases, diagnostics, and therapeutics. **Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.** 7: 579-635.
- Avallone G., Forlani A., Tecilla M., Riccardi E., Belluco S., Santagostino S.F., Grilli G., Khadivi K., Roccabianca P. 2016. Neoplastic diseases in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) in Italy: classification and tissue distribution of 856 cases (2000-2010). **BMC Vet Res.** 12: 275.
- Basham K.J., Hung H.A., Lerario A.M., Hammer G.D. 2016. Mouse models of adrenocortical tumors. **Mol. Cell. Endocr.** 421: 82-97.
- Bakthavatchalu V., Muthupalani S., Marini R.P., Fox J.G. 2016. Endocrinopathy and aging in ferrets. **Vet. Pathol.** 53: 349-365.
- Bielinska M., Kiiveri S., Parviainen H., Mannisto S., Heikinheimo M., Wilson D.B. 2006. Gonadectomy-induced adrenocortical neoplasia in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) and laboratory mouse. **Vet. Pathol.** 43: 97-117.
- Bielinska M., Parviainen H., Kiiveri S., Heikinheimo M., Wilson, D.B. 2009. Review paper: origin and molecular pathology of adrenocortical neoplasms. **Vet. Pathol.** 46: 194-210.
- Bostwick & Eble 1997. **Urologic Surgical Pathology**, Mosby, St Louis, p. 746-763.
- Brown F.M.; Gaffey T.A.; Wold L.E; Lloyd R.V. 2000. Myxoid neoplasms of the adrenal cortex: a rare histologic variant. **Am. J. Surg. Pathol.** 24: 396-401.
- Chien H.P., Chang Y.S., Hsu P.S., Liu J.D., Wu Y.C., Chang H.L., Chuang C.K., Tsuei K.H., Hsueh C. 2008. Adrenal cystic lesions: a clinicopathological analysis of 25 cases with proposed histogenesis and review of the literature. **Endocr. Pathol.** 19: 274-281.
- Diaz-Cano, S.J., de Miguel M., Blanes, A., Tashjian R., Galera H., Wolfe H.J. 2000. Clonality as expression of distinctive cell kinetics patterns in nodular hyperplasias and adenomas of the adrenal cortex. **Am. J. Pathol.** 156: 311-319.
- Else T., Kim A.C. Sabolch A., Raymond V.M., Kandathil A., Caoili E.M., Jolly S., Miller B.S., Giordano T.J., Hammer G.D. 2014 Adrenocortical carcinoma, **Endocr. Rev.** 35: 282-326.

- Fox J.G. 2014. Normal clinical and biological parameters. In: Fox J.G., Marini R.P., eds. **Biology and Diseases of the Ferret 3rd ed.** New York, NY: John Wiley; 157-185.
- Fox J.G., Dangler C.A., Snyder S.B., Richard M.J., Thilsted J.P. 2000. C-cell carcinoma (medullary thyroid carcinoma) associated with multiple endocrine neoplasms in a ferret (*Mustela putorius*). **Vet. Pathol.** 37: 278-282.
- Fox J.G., Muthupalani S., Kiupel M., Williams B. 2014. Neoplastic diseases. In: Fox J.G., Marini R.P., eds. **Biology and Diseases of the Ferret 3rd ed.** New York, NY: John Wiley; 587-626.
- Gliatto J.M., Alroy J., Scheelling S.H., Engler S.J., Dayal Y. 1995. A light microscopical, ultrastructural and immunohistochemical study of spindle-cell adrenocortical tumours of ferrets. **J. Comp. Pathol.** 113: 175-183.
- Goodman D.G. 1996. Subcapsular-cell hyperplasia, adrenal, mouse. In: **The Endocrine System, ILSI Monographs on Laboratory Animals**, ed. Jones, T.C.; Mohr, U. and Capen, C.C., pp. 464-467, Springer-Verlag, Heidelberg, Germany.
- Holmes R.L. 1961. The adrenal glands of the ferret, *Mustela putorius*. **J. Anat.** 95: 325-336.
- Iwa Y., Nakata M., Kurosawa A., Sasai H., Sasaki N. 2008. Adrenal diseases in ferrets in Japan. **J. Vet. Med. Sci.** 70: 1323-1326.
- Jain M., Kapoor S., Mishra A., Gupta S., Agarwal A. 2010. Weiss criteria in large adrenocortical tumors: a validation study. **Indian J Pathol Microb.** 53: 222-226.
- Jones T.C., Hunt R.D., King N.W. 1997. Endocrine glands. In: **Veterinary Pathology, 6th ed.**, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, p. 1249.
- Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R., Korobkin M., Shapiro B. 1995. Incidentally discovered adrenal masses. **Endocr. Rev.** 16: 460-483.
- Koperski L., Pihowicz P., Szczepankiewicz B., Cyran A., Bogdanska M., Gornicka B. 2017. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of epithelial-lined (true) cysts of the adrenal gland with proposal of a new histogenetic categorization. **Pathol. Res. Pract.**, 213: 1089-1096.
- Labelle P., Kyles E., Farver T.B., De Cock H.E.V. 2004. Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index. **Vet. Pathol.** 41: 490-497.

- Libe R. 2015. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, prognosis, and treatment. **Frontiers Cell Develop. Biol.** Doi:10.3389/fcell.2015.00045
- Lipman N.S., Marini R.P., Murphy J.C., Zhibo Z., Fox J.G. 1993. Estradiol-17-beta-secreting adrenocortical tumor in a ferret. **J. A. V. M. A.** 203: 1552-1555.
- Li X. & Fox J.G. 1998. Neoplastic diseases, 405-448. In: Fox J.G., **Biology and Diseases of the Ferret, 2nd ed.**, Blackwell Publishing, London.
- McNicol M. 2011. Update on tumours of the adrenal cortex, pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma. **Histopathology** 58:155-68.
- Narama I., Nakahara Y., Ano N., Nomura K., Ozaki K. 2006. Adrenal epithelial-lined cysts in the ferret. In: European Society of Veterinary Pathology. Edinburgh, UK: European Society of Veterinary Pathology: 209-210.
- Peterson R.A., Kiupel M., Capen C.C. 2003. Adrenal cortical carcinomas with myxoid differentiation in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*). **Vet. Pathol.** 40: 136-142.
- Peterson R.A., Kiupel M., Bielinska M., Kiiveri S., Heikinheimo M., Capen C.C., Wilson, D.B. 2004. Transcription factor GATA-4 is a marker of anaplasia in adrenocortical neoplasms of the domestic ferret (*Mustela putorius furo*). **Vet. Pathol.** 41: 446-449.
- Reinhard C., Saeger W., Schubert B. 1996. Adrenocortical nodules in post-mortem series. Development, functional significance, and differentiation from adenomas. **Gen. Diagn. Pathol.** 141: 203-208.
- Rich N., Gaston V., Le Bouc Y., Gicquel C. 2002. Expression of the gene for the alpha-subunit of inhibin in human adrenocortical tumours. **Horm. Res.** 57:43-47.
- Rosenthal K.L., Peterson M.E., Quesenberry K.E., Hillyer E.V., Beeber N.L., Moroff S.D., Lothrop C.D. Jr. 1993. Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases (1987-1991). **J. A. V. M. A.** 203: 271-275.
- Rosenthal K.L., Peterson M.E. 1996. Evaluation of plasma androgen and estrogen concentrations in ferrets with hyperadrenocorticism. **J. A. V. M. A.** 209: 1097-1102.
- Schoemaker N.J., Schuurmans M., Moorman H., Lumeij J.T. 2000. Correlation between age at neutering and age of onset of hyperadrenocorticism in ferrets, **J. A. V. M. A.** 216: 195-197.

Schoemaker N.J., Teerds K.J., Mol J.A., Lumeij J.T., Thijssen J.H., Rijnberk A. 2002. The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets.. **Mol. Cell. Endocrinol.** 197:117-25.

Simone-Freilicher E. 2005. Adrenal gland disease in ferrets. **Vet Clin North Am Exot Anim Pract.** 11: 125-137.

Stojadinovic A., Brennan M.F., Hoos A., Omeroglu A., Leung D.H.Y., Dodas M.E., Nissan A., Cordon-Cardo C., Ghossein R.A. 2003. Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and molecular comparative analysis. **Mod. Pathol.**16: 742-751.

Weiss L.M. 1984. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. **Am. J. Surg. Pathol.** 8: 163-169.

Weiss C.A., Scott M.V. 1997. Clinical aspects and surgical treatment of hyperadrenocorticism in the domestic ferret: 94 cases (1994-1996), **J. A. A. H. A.** 33: 487-493.

Williams B.H., Yantis L.D., Craig S.L., Geske R.S., Li X., Nye R. 2001. Adrenal teratoma in four domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). **Vet. Pathol.** 38: 328-331.