

HEMATOPOIESE EXTRAMEDULAR EM NEOPLASIAS MAMÁRIAS DE CADELAS: REVISÃO DE LITERATURA

EXTRA-MEDULLARY HEMATOPOIESIS IN BREAST NEOPLASMS OF DOGS: LITERATURE REVIEW.

¹SILVA, Cristiane Laurindo da; ¹SILVA, Maria Fernanda Cazini da; ¹SEGATTO, Giovanna Souza; ¹FREITAS, Livia Domingues de; ¹CARLOS, Bárbara Silvestre; ²NAZARI, Raquel Richter, ²RODELLA, Maryanna Carolina Nemet, ²BOSCULO, Maria Rachel Melo; ³BELISARIO, Luiz Gustavo Ferreira. ³SIQUEIRA, Lucas Ariel Florentino; ²SOUZA, Giovanna Gati de

^{1e2}Medicina Veterinária – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM.

³Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Marília (Unimar), Marília, São Paulo, Brasil.

RESUMO

A hematopoiese extramedular (HE) ou ectópica é um fenômeno caracterizado pela produção de células sanguíneas fora da medula óssea. Em cães, embora mais comumente associada a condições como anemias crônicas, esplenomegalia e distúrbios hematológicos, também há descrições em tumores mamários, em particular nos tumores mistos que apresentam metaplasia óssea. Nestes casos, a formação de tecido ósseo e cartilaginoso ectópico cria um microambiente semelhante ao da medula óssea, permitindo a instalação de focos hematopoiéticos ativos. O objetivo deste trabalho é levantar informações importantes sobre a ocorrência da HE em cadelas portadoras de neoplasias mamárias, destacando seus mecanismos fisiopatológicos, achados histopatológicos e relevância clínica.

Palavras-chave: cães; metaplasia óssea; neoplasia mamária; tumor misto.

ABSTRACT

Extramedullary or ectopic hematopoiesis is a phenomenon characterized by the production of blood cells outside the bone marrow. In dogs, although more commonly associated with conditions such as chronic anemias, splenomegaly and hematological disorders, there are also descriptions in breast tumors, in particular in mixed tumors that have bone metaplasia. In these cases, the formation of ectopic bone and cartilaginous tissue creates a microenvironment similar to that of the bone marrow, allowing the installation of active hematopoietic foci. The objective of this study is to collect important information about the occurrence of HE in dogs with breast neoplasms, highlighting their pathophysiological mechanisms, histopathological findings and clinical relevance.

Keywords: dogs; extramedullary hematopoiesis; bone metaplasia; breast neoplasia; mixed tumor.

INTRODUÇÃO

A hematopoiese extramedular (HE) é um processo compensatório em que a produção de células sanguíneas ocorre fora da medula óssea, geralmente em resposta a doenças que comprometem a função hematopoiética normal. Esse fenômeno pode ser observado em órgãos como fígado, baço, rins e timo, e está associado a condições como hipóxia, destruição excessiva de células sanguíneas ou falência medular (Guimarães *et al.*, 1995; Cassali *et al.*, 2012). Embora a hematopoiese ocorra predominantemente na medula óssea, a HE representa uma alternativa fisiológica em situações patológicas, sendo descrita em diversos estudos e revisões sobre fisiologia e patologia hematológica (Nakage; Santana, 2006).

Na medicina veterinária, a HE é associada a anemias regenerativas, doenças mieloproliferativas e processos inflamatórios crônicos, sendo relatada também em neoplasias mamárias de cadelas, particularmente em tumores mistos com metaplasia óssea. Nesses casos, a formação de trabéculas ósseas no estroma tumoral cria nichos que favorecem o desenvolvimento de focos hematopoiéticos funcionais, configurando um microambiente ectópico semelhante à medula óssea (Grandi *et al.*, 2010; Auler *et al.*, 2011).

Apesar de pouco frequente, a ocorrência de HE em tumores mamários caninos evidencia a complexidade do microambiente tumoral e a interação entre neoplasia e células progenitoras hematopoiéticas circulantes, mediada por fatores como citocinas hematopoiéticas (IL-3, GM-CSF, SCF), angiogênese local e plasticidade tecidual (Johnsrud *et al.*, 2012; Meuten, 2017). Estudos retrospectivos demonstram que tumores mistos com metaplasia óssea apresentam uma maior propensão à HE, reforçando a importância de sua identificação para caracterização histopatológica e diferenciação de metástases ósseas (Campos *et al.*, 2013; Auler *et al.*, 2011).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é revisar a literatura sobre a hematopoiese extramedular em neoplasias mamárias de cadelas, abordando sua etiologia, fisiopatologia, alterações macroscópicas e microscópicas, sinais clínicos e tratamento, contribuindo para a melhor compreensão desse fenômeno na prática veterinária.

DESENVOLVIMENTO

Etiologia e fisiopatologia

A hematopoiese (*hemato* refere-se a sangue, *poiesis*, fazer) é realizada no sistema hematopoiético, que é constituído por células-tronco hematopoiéticas (CTH), células precursoras, células sanguíneas morfológica e funcionalmente maduras e tecido de sustentação da hematopoiese (microambiente hematopoiético), localizado nas cavidades medulares de ossos chatos e longos, baço, fígado, linfonodos e timo. O sistema hematopoiético é uma rede complexa de células que realiza o ciclo contínuo de diferenciação de uma pequena população de CTH, que são pluripotentes, e que dão origem a todas as células heterogêneas funcionais do sangue e do sistema imune (Nakage; Santana, 2006).

A HE representa um mecanismo compensatório em diversas enfermidades que resultam em baixa produção ou aumento da destruição de células sanguíneas.

Nessas situações, focos hematopoiéticos podem se desenvolver em diferentes órgãos, incluindo fígado, baço, rins, timo, adrenal, linfonodos, glândula mamária, próstata e até mesmo regiões paravertebrais do tórax (Guimarães *et al.*, 1995). A HE em cães é frequentemente ligada a anemias regenerativas, doenças mieloproliferativas e inflamações crônicas (Cassali *et al.*, 2012). Entretanto, relatos descreveram sua ocorrência em neoplasias mamárias de cadelas, especificamente em tumores mistos com metaplasia óssea, onde a formação de trabéculas ósseas gera nichos propícios para a criação de focos hematopoiéticos (Grandi *et al.*, 2010; Auler *et al.*, 2011). A HE pode ocorrer também em resposta a condições como hipóxia tecidual ou falência medular (Meuten, 2017). O processo envolve as citocinas hematopoiéticas (IL-3, GM-CSF, SCF), angiogênese local e a capacidade de tecidos ectópicos recrutarem células-tronco hematopoéticas circulantes (Johnsrud *et al.*, 2012).

A ocorrência em tumores mamários caninos está correlacionada com tumores mistos com metaplasia óssea e cartilaginosa (Auler *et al.*, 2011; Campos *et al.*, 2013). Em estudo retrospectivo utilizando 384 cadelas com tumores mamários mistos, a metaplasia óssea esteve presente em 16,1% dos casos, sendo que 33,9% apresentaram HE (Campos *et al.*, 2013).

A causa de hematopoiese extramedular em tumores mamários pode ser correlacionada com vários mecanismos fisiopatológicos entre os principais destacam-se:

- Hipóxia tumoral, que induz a expressão de fatores angiogênicos e citocinas hematopoiéticas, do tipo VEGF e GM-CSF, gerando a retenção e diferenciação de células progenitoras hematopoéticas (Johnsrud *et al.*, 2012);
- Vascularização tumoral desorganizada, típica de neoplasias, que facilita o extravasamento de células-tronco hematopoéticas circulantes para o estroma tumoral (Goldschmidt *et al.*, 2011);
- Inflamação crônica, encontrada geralmente em tumores mamários, que ajuda para com a liberação de mediadores inflamatórios que recrutam células progenitoras e sustentam a hematopoiese (Cassali *et al.*, 2012);
- Metaplasia óssea, muito observada em tumores mistos, onde a neoformação de trabéculas ósseas cria cavidades semelhantes ao microambiente medular, favorecendo a proliferação hematopoiética (Grandi *et al.*, 2010).

Alterações microscópicas

Nos exames histopatológicos, os tumores mamários com presença de HE apresentam regiões do estroma tumoral contendo atividade hematopoiética. Nesses locais, podem ser identificados megacariócitos, precursores das linhagens eritroide e mieloide, assim como adipócitos e osteoblastos, principalmente associados a áreas de metaplasia óssea (Auler *et al.*, 2011; Campos *et al.*, 2013). Esse arranjo celular recria um ambiente semelhante ao da medula óssea, o que levou alguns autores a denominarem o fenômeno como “metaplasia mieloide” (Auler *et al.*, 2011).

Do ponto de vista morfológico, três linhagens hematopoiéticas podem ser reconhecidas:

- Eritroide: caracterizada pela presença de normoblastos e eritroblastos;
- Mieloide: composta por precursores de neutrófilos, eosinófilos e basófilos;
- Megacariocítica: evidenciada por megacariócitos multinucleados, geralmente distribuídos no estroma tumoral (Grandi *et al.*, 2010).

A confirmação do caráter hematopoiético dessas células pode ser obtida por meio de técnicas de imunohistoquímica, utilizando marcadores como CD34 para células-tronco, CD117/c-kit para progenitores hematopoiéticos e fator VIII para megacariócitos (Johnsrud *et al.*, 2012).

Alterações macroscópicas

Neoplasias mamárias em cadelas com hematopoiese extramedular (HE) geralmente mostram-se como massas com áreas irregulares de mineralização, firmes a endurecidas e metaplasia óssea (Goldschmidt *et al.*, 2011). Essas regiões podem apresentar nódulos acinzentados ou brancos, com consistência semelhante à cartilagem ou de osso. Normalmente, estão relacionadas a tumores mistos, malignos ou benignos, nos quais ocorre diferenciação mesenquimal extensa, formando tecido ósseo e cartilaginoso no interior do tumor (Cassali *et al.*, 2012). Além disso, quando há HE, nota-se que o tumor pode possuir áreas semelhantes a medula óssea, com delimitação das cavidades por tecido ósseo neoformado. Esses espaços, macroscopicamente visíveis como pequenas áreas de aspecto medular ou trabecular, são os locais onde se desenvolvem focos hematopoiéticos (GRANDI *et al.*, 2010).

Sinais clínicos

As neoplasias mamárias geralmente são detectadas através do exame clínico de rotina, apresentando-se como nódulos únicos ou múltiplos, que pode acometer uma ou ambas as cadeias mamárias, estes podem ter tamanho variável e estar aderidos ou não aderidos. As glândulas mamárias abdominais caudais e inguinais são as mais acometidas pela maior quantidade de parênquima mamário presente (Ceregatti, 2022).

A existência de sinais sistêmicos pode variar. A grande parte dos cães com tumores em mama são sistemicamente saudáveis. A situação agrava quando há metástase e sinais clínicos importantes como caquexia, dificuldade respiratória, ulceração da epiderme, com consequente inflamação e possível infecção (Goldschmidt; Peña; Zappulli, 2011).

Referindo-se a HE, muitos casos são assintomáticos e detectados apenas em necropsias ou histopatologias (Meuten, 2017).

A HE em tumores mamários é considerada um achado incidental em exames histopatológicos (Auler *et al.*, 2011). Deve ser diferenciada de metástases ósseas ou infiltração medular, necessitando de exame histológico detalhado (Goldschmidt *et al.*, 2011). Embora não haja um consenso sobre sua influência no prognóstico do animal, sua presença mostra a complexidade tumoral (Cassali *et al.*, 2012).

Tratamento

O manejo da HE em neoplasias mamárias não demanda estratégias terapêuticas específicas, visto que essa alteração constitui um achado histopatológico secundário e não uma entidade clínica independente. Dessa forma, o tratamento indicado segue as recomendações já estabelecidas para tumores mamários em cadelas, com destaque para a mastectomia parcial ou total, a ser definida de acordo com a quantidade e a localização das glândulas comprometidas (Meuten, 2017).

Até o momento, não há indícios de que a presença de HE influencie o prognóstico ou modifique a abordagem cirúrgica (Campos *et al.*, 2013). Nos casos de neoplasias malignas, pode-se lançar mão da quimioterapia adjuvante, sobretudo quando existe disseminação linfonodal ou metastática (Cassali *et al.*, 2012). Importante ressaltar que a detecção de HE não interfere na escolha da terapia, tampouco contraindica os protocolos já utilizados.

O seguimento pós-operatório deve priorizar o comportamento biológico do tumor (se benigno ou maligno), e não a ocorrência de HE, uma vez que este fenômeno reflete apenas uma resposta adaptativa do microambiente tumoral e não representa fator prognóstico independente (Goldschmidt *et al.*, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hematopoiese extramedular intratumoral em neoplasias mamárias de cadelas representa um achado incomum, porém bem documentado, associado principalmente a tumores mistos com metaplasia óssea. Sua presença demonstra a capacidade do estroma tumoral de criar um microambiente favorável à diferenciação e manutenção de células hematopoéticas fora da medula óssea. Embora o significado prognóstico dessa alteração ainda não esteja completamente elucidado, sua identificação é essencial para o diagnóstico diferencial, especialmente em relação a metástases ósseas. Investigações adicionais sobre os mecanismos celulares e moleculares que sustentam essa hematopoiese ectópica poderão ampliar o entendimento das interações entre o tecido neoplásico e o estroma, contribuindo para o avanço do conhecimento sobre a biologia tumoral em cadelas.

REFERÊNCIAS

- AULER, P. A.; BERTAGNOLLI, A. C.; FERREIRA, E.; CAMPOS, C. B.; *et al.* Myeloid metaplasia in canine mixed mammary tumors: occurrence and characterization. **Veterinary Quarterly**, v. 31, n. 4, p. 173–177, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1080/01652176.2011.649371>.
- CAMPOS, C. B.; AULER, P. A.; BERTAGNOLLI, A. C.; *et al.* Evaluation of myeloid metaplasia in canine mixed mammary tumors. **BMC Proceedings**, v. 7, supl. 2, p. P13, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1753-6561-7-S2-P13>.
- CASSALI, G. D.; BERTAGNOLLI, A. C.; FERREIRA, E.; DAMASCENO, K. A.; *et al.* Canine mammary mixed tumors: a review. **Veterinary Medicine International**, v. 2012, p. 1-7, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/274608>.
- CEREGATTI, M. G.; *et al.* Perfil hemostático de cães portadores de neoplasia mamária maligna, 2022.
- GOLDSCHMIDT, M.; PEÑA, L.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V. Classification and grading of canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 117–131, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300985810393258>.

GRANDI, F.; *et al.* Extramedullary hematopoiesis in a case of benign mixed mammary tumor in a female dog. **BMC Veterinary Research**, v. 6, p. 57, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1186/1746-6148-6-57>.

GUIMARÃES, M. F.; CAMPOS, L. E. M.; SILVA, S. M. Hematopoiese extramedular intratorácica: relato de caso cursando com derrame pleural hemorrágico. **Jornal de Pneumologia**, p. 92-94, 1995.

JOHNSRUD, N.; *et al.* Extramedullary hematopoiesis: a new look at the underlying stem cell niche. **Veterinary Pathology**, v. 49, n. 4, p. 508–523, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300985812447828>.

MACHADO, N. B.; LEHMEN, D. Neoplasias mamária e esplênica em cadela: relato de caso. **Pubvet**, v. 18, n. 12, p. e1691, 2024.

MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 5. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2017.

NAKAGE, A. P. M.; SANTANA, A. E. Células-tronco hematopoéticas em cães. **Ciência Rural**, v. 36, p. 325-329, 2006.