SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES E GATOS: PARTE 2

Paraneoplastic syndromes in dogs and cats: literature review – Part 2

MV, MSc., Marília G. P. A. Ferreira¹, MV, MSc. Ana L. Pascoli^{1,2}, MV, Dr. Sabrina M. Rodigheri¹, MV, MSc. Nazilton de P. Reis Filho^{1,3}, MV, MSc., Josiane M. Pazzini¹, MV, Dr. Rafael R⁴. Huppes, MV Alexandre R. S. da Silva⁵, MV, Dr. Andrigo B. De Nardi¹

1.FCAV – UNESP/Jaboticabal

2.Universidade Regional de Blumenau

3.Professor FIO, Ourinhos.

4.Unicesumar, Maringá.

5.Universidade Federal do Recôncavo Bahiano

Endereço para correspondência: mary_pops1@hotmail.com

Via de Acesso Prof.Paulo Donato Castellane s/n

CEP: 14884-900 – Jaboticabal/SP

RESUMO

As síndromes paraneoplásicas são manifestações clínicas associadas a neoplasias que ocorrem em locais distantes do tumor primário ou de suas metástases. Os sinais clínicos destas síndromes, que são descritos como efeitos indiretos do câncer, podem anteceder ou acompanhar a detecção clínica da neoplasia, promovendo maiores índices de morbidade e mortalidade. A detecção de uma síndrome paraneoplásica permite o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz da neoplasia adjacente, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida do paciente. O objetivo desta revisão foi descrever os aspectos fisiopatológicos, sinais clínicos, métodos de diagnóstico e tratamento das síndromes paraneoplásicas hematológicas, cutâneas e neuromusculares que acometem cães e gatos.

Palavras-chave: anemia; coagulação intravascular disseminada; dermatites; doenças neuromusculares; trombocitopenia.

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes are clinical manifestations associated to neoplasms that occur in distant locations from the primary tumor or its metastasis. The clinical signs of these syndromes, considered an indirect cancer effect, may precede or follow the clinical detection of the neoplasm and may promote higher morbidity and mortality rates. The detection of a paraneoplastic syndrome allows the early diagnosis and effective treatment of the adjacent neoplasia, improving prognosis and quality of life of the patient. The aim of this review was to describe the pathophysiological aspects, clinical signs, diagnosis, and treatment of hematologic, cutaneous and neuromuscular paraneoplastic syndromes affecting dogs and cats.

Keywords: anemia; dermatitis; disseminated intravascular coagulation; neuromuscular diseases; thrombocytopenia.

INTRODUÇÃO

As síndromes paraneoplásicas (SPN) representam um grupo heterogêneo de alterações clínicas associadas a ações não invasivas das neoplasias (Renwick e Argyle, 2008); são decorrentes da produção e liberação de hormônios oriundos de neoplasias endócrinas ou de citocinas e fatores de crescimento provenientes de tumores não endócrinos. Estas síndromes não estão relacionadas ao tamanho, localização ou atividade fisiológica do tecido de origem da neoplasia, e são caracterizadas por ocorrerem em sítios distantes da localização tumoral e de suas metástases (North e Banks, 2010; Bergman, 2013).

Um distúrbio paraneoplásico pode ser concomitante ao crescimento e desenvolvimento tumoral ou pode anteceder a detecção clínica da neoplasia em semanas ou meses. Algumas alterações paraneoplásicas ocorrem com maior frequência em associação a determinadas neoplasias, podendo ser utilizadas como sinalizadores da doença (Morrison, 2007; Ramos et al., 2008).

O reconhecimento e detecção precoce das SPN são de grande valia, visto que estas alterações podem ser o primeiro sinal de malignidade, e seu diagnóstico oportuno pode influenciar drasticamente no prognóstico e tratamento do paciente (Renwick e Argyle, 2008; North e Banks, 2010; Bergman, 2013).

O presente artigo é a segunda parte de uma revisão de literatura, o qual visa o reconhecimento precoce das síndromes paraneoplásicas em cães e gatos de forma a otimizar os índices de controle da doença e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos. Em adição ao artigo

precedente, serão abordadas as manifestações paraneoplásicas hematológicas, cutâneas e neuromusculares.

REVISÃO DA LITERATURA

Manifestações hematológicas

Anemia

A anemia em pacientes oncológicos pode estar relacionada a diferentes fatores, incluindo os efeitos diretos da neoplasia (perda sanguínea e invasão tumoral na medula óssea); efeitos secundários ao tratamento antineoplásico (mielossupressão associada à quimioterapia e perda sanguínea em procedimentos cirúrgicos cruentos); efeitos indiretos da neoplasia ou anemia paraneoplásica (associada à doença crônica, hemólise imunomediada e hemólise microangiopática) (Mangieri, 2016).

É uma das SPN mais frequentes em pequenos animais, sendo associada a diferentes tipos de neoplasias. Quanto ao grau, pode ser classificada como leve, moderada e severa (Abbo e Lucroy, 2007; Bergman, 2013).

Quando associada à doença crônica é causada pela diminuição do tempo de vida do eritrócito e da disponibilidade de ferro, além do decréscimo na eritropoiese. É classificada como normocítica, normocrômica, não-regenerativa e geralmente de grau leve (Dobson e Lascelles, 2003). A ressecção da neoplasia associada a esta SPN é a melhor opção para a resolução do quadro clínico (Bergman, 2013).

A anemia hemolítica paraneoplásica pode ter origem imunomediada ou microangiopática. A anemia hemolítica

imunomediada é desencadeada por mecanismos imunes que levam à destruição precoce dos eritrócitos (Finora, 2003; Bergman, 2013). Geralmente é regenerativa e diagnosticada por meio da presença de esférócitos em esfregaços sanguíneos. O tratamento de escolha é a remoção do tumor, contudo, em situações nas quais não é possível a ressecção imediata, a utilização de fármacos imunossupressores deve ser indicada (Gaschen e Teske, 2005). A anemia hemolítica microangiopática ocorre devido às alterações morfológicas ou fragmentação de eritrócitos durante a passagem por um vaso sanguíneo anormal (Gaschen e Teske, 2005). A exérese da neoplasia adjacente e a realização de transfusão sanguínea são indicadas no tratamento desta SPN (Dobson e Lascelles, 2003; Bergman, 2013).

O controle da anemia é essencial em pacientes oncológicos, uma vez que pode comprometer a eficácia do tratamento antineoplásico e a qualidade de vida dos pacientes (Mangieri, 2016). A anemia paraneoplásica é mais frequentemente relatada em cães e gatos com linfoma, hemangiossarcoma, mastocitoma, carcinoma de tireoide e carcinoma inflamatório de mama (Ogilvie e Moore, 2006).

Eritrocitose

A eritrocitose ou policitemia é uma condição rara em medicina veterinária (Dobson e Lascelles, 2003; Bergman, 2013). Em pacientes oncológicos pode ser decorrente da produção ectópica de eritropoetina pelo tumor, da produção de eritropoetina em resposta à hipóxia renal causada pelo tumor ou da liberação de fatores indutores de hipóxia pela neoplasia, os quais estimulam a produção renal de eritropoetina (Dobson e Lascelles, 2003; Durno et al. 2011, Villanueva-Gimeno et al. 2013).

Os sinais clínicos da eritrocitose resultam da hiperviscosidade sanguínea e decréscimo da perfusão em pequenos vasos sanguíneos, caracterizando-se por fraqueza, crises convulsivas, êmese, diarreia, poliúria, polidipsia, anorexia, dilatação e tortuosidade de vasos retinianos e esplenomegalia (Gaschen e Teske, 2005; Durno et al. 2011).

A remoção da neoplasia é a melhor opção terapêutica, contudo, se não for possível, a flebotomia pode ser uma solução temporária para amenizar os sinais clínicos (Bergman, 2013).

A eritrocitose paraneoplásica foi relatada em cães e gatos com tumores renais, linfomas e neoplasias nasais, bem como em cães com tumor venéreo transmissível, leiomiossarcoma uterino e tumores hepáticos (Dobson e Lascelles, 2003; Gaschen e Teske, 2005; Duarte et al. 2006; Durno et al. 2011; Bergman, 2013; Mangieri, 2016).

Leucocitose neutrofílica

A leucocitose neutrofílica associada a neoplasias é uma condição rara em pequenos animais (Chun, 2010). O mecanismo relacionado à reação leucemóide paraneoplásica pode ser resultante da estimulação da medula óssea por massas necróticas ou contaminadas, por metástases na medula óssea ou pela produção de fatores estimuladores de colônia granulocítica pela neoplasia (Lappin e Latimer, 1988; Chun, 2010).

Geralmente esta SPN tem pouco significado clínico, porém pode ser erroneamente associada a um processo infeccioso (Bergman, 2013). Normalmente a remoção da neoplasia adjacente é suficiente para a resolução do quadro hematológico (Bergman, 2013; Jark et al. 2015).

A leucocitose neutrofílica já foi descrita como SPN em cães com carcinoma pulmonar, pólipos retais, carcinoma de células de transição, carcinoma renal, fibrossarcoma metastático, hemangiossarcoma, linfoma, mastocitoma, leucemia linfóide, carcinoma ovariano, mesotelioma, timoma, adenocarcinoma pulmonar e tumor de células de Leydig (Chinn et al. 1985; Thompson et al. 1992; Sharkey et al. 1996; Peeters et al. 2001; Weltan et al. 2008; Petterino et al. 2011). Em gatos há relatos desta SPN associada ao adenocarcinoma tubular e carcinoma mamário (Lucroy e Madewell, 2001; Jark et al. 2015).

Hipereosinofilia

A hipereosinofilia é uma rara manifestação hematológica associada ao câncer (Barrs et al. 2002; Gaschen e Teske, 2005). Em pacientes humanos, sua ocorrência foi relacionada com a produção de IL-5 pelas células tumorais ou por linfócitos Th2 infiltrados no tumor (Balian et al., 2001). A produção de fatores eosinofiloipoiéticos e eosinofilotáticos pelo tumor também já foi descrita (Marchetti, 2005).

Geralmente esta SPN tem pouco significado clínico, porém pode ser erroneamente associada a um processo alérgico. A remoção da neoplasia adjacente acompanha a involução gradual desta alteração hematológica (Bergman, 2013).

A hipereosinofilia foi descrita em cães e gatos com linfoma, bem como em cães com carcinoma mamário, fibrossarcoma oral e mastocitoma (Center et al. 1990; Barrs et al. 2002; Gaschen e Teske, 2005).

Trombocitopenia

A trombocitopenia é uma SPN comum em pacientes oncológicos, sendo observada em mais de 30% dos animais que

apresentam tumores sólidos e 50% dos animais com linfoma (Grindem et al. 1994; Bergman, 2013).

Suas possíveis causas estão associadas ao menor tempo de vida das plaquetas devido à microagregações estimuladas pelo tumor ou pelo revestimento das plaquetas por proteínas tumorais, além destas ligarem-se ao endotélio vascular alterado do tumor (Gaschen e Teske, 2005; Mangieri, 2016).

Em cães, a presença desta síndrome pode estar associada aos linfomas, mastocitomas, hemangiossarcomas, tumores tireóideos, mamários, nasais e carcinomas inflamatórios (Bergman, 2013; Mangieri, 2016). Em gatos, a trombocitopenia paraneoplásica é comumente relacionada aos linfomas (Bergman, 2013).

A conduta terapêutica consiste na eliminação da condição neoplásica adjacente e no tratamento da trombocitopenia imunomediada por meio da utilização de fármacos imunossupressores (Shaw e Ihle, 1999; Ogilvie, 2004).

Coagulação intravascular disseminada (CID)

Coagulopatias são comuns em pacientes oncológicos e geralmente estão associadas a tumores que causam trombocitopenia, trombocitose, alterações na função plaquetária e coagulação intravascular disseminada (CID) (North e Banks, 2009; Bergman, 2013).

A incidência de CID em cães com tumores malignos é de aproximadamente 10%. Diversos tipos de tumores estão associados a esta SPN, entretanto, o hemangiossarcoma é o mais comumente relatado em cães. Carcinomas inflamatórios mamários, carcinomas de tireóide, carcinomas pulmonares e carcinomas intra-abdominais também têm sido associados a esta SPN (Gaschen e Teske, 2005; North e Banks, 2009; Bergman, 2013). Foi relatada a ocorrência de CID em gatos diagnosticados com

linfomas e diferentes tipos de carcinomas (Estrin et al. 2006).

Os principais sinais clínicos de CID incluem sangramento espontâneo, petéquias e equimoses (Jaillardon et al., 2012). O diagnóstico é estabelecido quando o paciente apresenta anemia, trombocitopenia, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada, aumento dos produtos de degradação de fibrina e hipofibrinogenemia. A redução dos níveis séricos de antitrombina III aparenta ser um dos fatores mais confiáveis da ocorrência de CID (Bergman, 2013).

A terapia antitumoral associada à oxigenioterapia, fluidoterapia, transfusão sanguínea e terapia com heparina é o protocolo de escolha para o tratamento (Mangieri, 2016).

Hipergamaglobulinemia

A hipergamaglobulinemia decorre da excessiva produção de proteínas de uma linhagem monoclonal de imunoglobulinas produzidas por linfócitos ou plasmócitos (Bergman, 2013; Mangieri, 2016). Em cães e gatos, as neoplasias comumente associadas a essa síndrome são mieloma múltiplo, linfomas, leucemias linfocíticas e plasmocitomas extra-medulares (Chun, 2010; Mangieri, 2016).

Quando a produção destas imunoglobulinas se torna extrema, começam a surgir sinais de hiperviscosidade sanguínea, como ataxia, depressão, demência, crises convulsivas, coma, cardiomegalia, nefropatia, hemorragia e descolamento de retina (Chun 2010; Boyle et al. 2011; Bergman, 2013).

O diagnóstico desta SPN é obtido mediante a eletroforese do soro e/ou da urina e a detecção da proteína de Bence-Jones na urina. O tratamento da neoplasia adjacente é a terapia de eleição para o controle desta SPN, entretanto, a plasmaférese pode ser indicada na presença de sinais clínicos associados à hiperviscosidade sanguínea (Bergman, 2013).

Manifestações cutâneas

Alopecia paraneoplásica

A alopecia paraneoplásica felina (APF) é uma condição rara listada entre as SPN cutâneas, que ocorre em associação com carcinoma pancreático, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular e carcinoma intestinal metastático (Grandt et al. 2015; Caporali et al. 2016).

Caracteriza-se por alopecia não inflamatória que inicia na região abdominal e torácica ventral, evoluindo gradativamente para a face interna dos membros e região cervical ventral. A região periocular e a pina também podem ser afetadas. Apresenta característica simétrica e bilateral, com fácil destacamento dos pelos, pele fina, inelástica e brilhante (Turek, 2003; Gross et al. 2005).

Histologicamente pode ser observado telogenização, atrofia marcante e miniaturização dos folículos pilosos, acantose moderada a severa. O estrato córneo muitas vezes está ausente, mas quando presente ocorre hiperqueratose paraqueratótica difusa, ou menos frequentemente, hiperqueratose ortoqueratótica (Scott et al. 2001; Gross et al. 2005).

Incluem-se no diagnóstico diferencial endocrinopatias como hiperadrenocorticism e hipertireoidismo, dermatofitose, demodicose, alopecia autoinduzida e alopecia simétrica felina

(Turek, 2003). Pouco se sabe sobre o tratamento desta síndrome, pois muitos gatos evoluem a óbito em decorrência do estágio avançado da neoplasia. Tasker e colaboradores (1999) relataram resolução do quadro dermatológico após a ressecção cirúrgica de um tumor pancreático isolado.

Dermatofibrose nodular

A dermatofibrose nodular (DN) caracteriza-se pelo desenvolvimento de múltiplos nódulos cutâneos ricos em colágeno, em cães que apresentam cistoadenocarcinoma e ou cistadenoma renal. Em menor frequência, esta síndrome também pode estar associada a tumores uterinos em cães (Turek, 2003; Gross et al. 2005).

Existem três teorias para explicar a relação entre o desenvolvimento de DN e as alterações císticas renais. A primeira sugere que essa SPN se desenvolve secundariamente à neoplasia renal devido à liberação de fatores de crescimento estimuladores de colágeno ou citocinas que aceleram o acúmulo de colágeno na pele. A segunda teoria é que os animais herdaram a tendência de desenvolver as duas doenças, sendo uma independente da outra. A terceira teoria sugere que as lesões renais e cutâneas podem ser induzidas por defeitos genéticos que levam a fibrose simultânea da pele e do parênquima renal (Scott et al. 2001). A fibrose renal causa obstrução do fluxo de urina, predispondo a formação de cistadenomas e cistadenocarcinomas (Scott et al. 2001; Turek, 2003; Gross et al. 2005).

A DN manifesta-se como nódulos cutâneos múltiplos, firmes, bem circunscritos, móveis, com diâmetro entre dois milímetros a cinco centímetros, localizados nos membros, cabeça, pescoço e região abdominal ventral (Langohr, 2002). Os nódulos localizam-se na derme ou tecido subcutâneo e normalmente são cobertos por

uma epiderme intacta, embora algumas lesões possam apresentar-se ulceradas e inflamadas (Turek, 2003).

Os sinais sistêmicos variam de acordo com o estágio da doença renal, podendo ocorrer hematuria, distensão abdominal, dor secundária a ruptura dos cistos renais, depressão, febre, anorexia, vômito, poliúria e polidipsia (Turek, 2003; Wahl, 2008). A DN pode anteceder em meses ou até anos os sinais de injúria renal induzida pelo tumor, sendo um importante marcador cutâneo de neoplasia renal (Turek, 2003; Wahl, 2008).

Por se tratar de uma neoplasia renal com manifestação bilateral, a nefrectomia unilateral raramente é curativa, portanto, o tempo de vida não parece ser afetado pelo diagnóstico precoce. Nódulos de pele ulcerados ou que interfiram com a locomoção podem ser removidos cirurgicamente. Diante da falta de tratamento eficaz para o tumor subjacente, o prognóstico dessa enfermidade é ruim (Moe e Lium, 1997).

Dermatite necrolítica superficial

A dermatite necrolítica superficial (DNS) é uma condição raramente descrita em cães e gatos (Gross et al. 2005). Outros nomes utilizados para descrever esta desordem são eritema necrolítico migratório (ENM), síndrome hepatocutânea (SHC) e dermatopatia diabética (DD) (Gaschen e Teske, 2005).

Esta síndrome associa-se a hepatopatias (hepatite crônica, cirrose, neoplasia hepática, hepatite medicamentosa), neoplasia pancreática e síndrome da má absorção (Guaguère et al. 2005). Alguns autores

sugerem que a patogenia desta afecção está associada à carência nutricional celular (Scott et al. 2001).

Nos cães, a DNS caracteriza-se principalmente por lesões cutâneas progressivas associadas à letargia e inapetência. As alterações dermatológicas mais relevantes incluem erosões, ulcerações, alopecia, exsudação e crostas aderentes localizadas nas extremidades dos membros, em cotovelos, jarretes, flanco e junções mucocutâneas. Hiperqueratose e fissuras em coxins plantares também podem ocorrer (Bond et al. 1995; Scott et al. 2001). Os sinais sistêmicos mais frequentes são letargia, anorexia, perda de peso, dificuldade ou dor ao caminhar, fraqueza, poliúria e polidipsia (Wagner et al. 2007).

Não há tratamento eficaz conhecido atualmente para a DNS paraneoplásica em cães. A ressecção cirúrgica do tumor maligno é a terapia de escolha (Wermers et al. 1996). O uso da somatostatina não foi sistematicamente avaliado em pacientes caninos, embora a sua eficácia tenha sido descrita em um cão com glucagonoma que apresentou melhora dermatológica (Scott et al. 2001).

Dermatite esfoliativa

A dermatite esfoliativa caracteriza-se por eritema difuso associado à descamação cutânea não pruriginosa. Debris ceratocebéceos frequentemente se acumulam entre os dígitos, no leito ungueal e no conduto auditivo. Não é raro o desenvolvimento de crostas e úlceras, bem como infecções por *Malassezia* spp. Inicialmente as lesões são localizadas, entretanto, tendem a se tornar generalizadas. Frequentemente está associada ao timoma em gatos, entretanto, pode ser causada por outras dermatopatias, incluindo dermatite de contato, pênfigo foliáceo, lúpus eritematoso sistêmico, infecções bacterianas ou fúngicas (Turek, 2003; Rottemberg et al. 2004).

A relação entre o timoma e o desenvolvimento de dermatite esfoliativa é desconhecida, porém acredita-se que possa ser um processo imunomediado induzido pelo tumor (Rottemberg et al. 2004). A ressecção cirúrgica do tumor frequentemente acompanha a involução das lesões cutâneas (Turek, 2003; Cavalcanti et al., 2014).

Cavalcanti e colaboradores (2014) relataram um caso de dermatite esfoliativa generalizada em um felino diagnosticado com timoma. Noventa dias após a ressecção cirúrgica do tumor, não havia mais lesões cutâneas, sugerindo forte relação entre a dermatopatia e o timoma.

Manifestações neuromusculares e ósseas

Miastenia gravis

A miastenia gravis (MG) possui duas formas, a congênita, que parece ser decorrente da redução no número de receptores colinérgicos presentes na membrana pós-sináptica; e a adquirida, que está relacionada com auto-anticorpos produzidos contra os receptores de acetilcolina na junção neuromuscular (Moffet, 2007; Bergman, 2013). A causa mais comum de MG paraneoplásica em cães e gatos é o timoma, entretanto, há relatos de MG associada ao osteossarcoma, linfoma e carcinoma de ducto biliar em cães e ao linfoma e neoplasia pancreática em gatos (Ridyard et al. 2000; Bergman, 2013; Hague et al. 2015).

Esta desordem pode ser caracterizada por três apresentações clínicas distintas: (1) focal, que resulta em sinais de comprometimento laríngeo, faríngeo, esofágico ou disfunção dos músculos faciais; (2) generalizada, que resulta em fraqueza generalizada do aparelho apendicular, com ou sem sinais da MG focal; e (3) aguda fulminante, que é caracterizada pela rápida, severa

e generalizada fraqueza muscular, podendo progredir para comprometimento respiratório grave devido à fraqueza dos músculos intercostais e diafragmático (Meeking et al. 2008).

Para diagnóstico e acompanhamento clínico da MG é possível a detecção de anticorpos para receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) (Sanders e Evoli, 2010).

A imunossupressão ainda é a base do tratamento nos casos de MG paraneoplásica, além dos cuidados sintomáticos individuais. Relatos demonstraram significativa diminuição de anticorpos para nAChRs após a ressecção de timomas em cães e gatos, entretanto, em casos em que a remoção da causa primária não é possível, a administração de prednisona em dose imunossupressora pode auxiliar no controle dos sinais clínicos (Lainesse et al. 1996; Zitz et al. 2008; Sanders e Evoli, 2010). Embora várias opções terapêuticas tenham sido estudadas, o diagnóstico precoce tem real importância e parece incrementar a resposta clínica dos pacientes (Khorzad et al. 2011).

Neuropatia periférica

Lesões em nervos periféricos resultantes de neoplasias são relativamente comuns em humanos, porém são pouco diagnosticadas em animais (Cuddon, 2002). Ocorre devido à produção de autoanticorpos que tem como alvo antígenos comuns aos tumores e aos nervos periféricos (Cuddon, 2002; Gaschen e Teske, 2005).

As alterações histológicas nas fibras nervosas de cães portadores de neoplasias malignas com neuropatia periférica incluem desmielinização, remielinização e

degeneração axonal (Mariani et al. 1999; Bergman, 2013). Ataxia, intolerância ao exercício, hipotonia muscular, paresia ou paralisia de membros torácicos e/ou pélvicos e atrofia muscular neurogênica são sinais clínicos de neuropatia periférica paraneoplásica (Rodigheri et al. 2008).

Os tumores caninos em que têm sido associadas às alterações em nervos periféricos incluem mieloma múltiplo, linfoma, carcinoma brônquico, adenocarcinoma mamário, melanoma, insulinooma, osteossarcoma, adenocarcinoma de tireoide e mastocitoma (Cuddon, 2002; Morrison, 2007; Rodigheri et al. 2008). A neuropatia periférica deve ser sempre considerada como diagnóstico diferencial em animais portadores de neoplasias que apresentam polineuropatia progressiva. Embora a associação de vários exames complementares seja necessária para o diagnóstico definitivo, somente a biópsia do nervo afetado pode confirmar a presença dessa afecção (Cuddon, 2002).

O tratamento das neuropatias periféricas paraneoplásicas é restrito a remoção da causa de base, podendo haver melhora do quadro clínico dentro de algumas semanas frente ao diagnóstico precoce (Cuddon, 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As neoplasias em pequenos animais são cada vez mais frequentes na rotina veterinária. É fundamental o conhecimento do comportamento biológico das neoplasias e de suas principais síndromes paraneoplásicas, visto que estas interferem diretamente no diagnóstico, prognóstico, na resposta ao tratamento e na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

Abbo AH, Lucroy MD. 2007. Assessment of anemia as an independent predictor of response to chemotherapy and survival in dogs with lymphoma: 96 cases (1993-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 231(12):1836-1842.

Balian A, Bonte E, Naveau S. et al. 2001. Intratumoral production of interleukin-5 leading to paraneoplastic peripheral eosinophilia in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 34:355-356.

Barrs VR, Beatty JA, McCandlish IA. 2002. Hypereosinophilic paraneoplastic syndrome in a cat with intestinal T cell lymphosarcoma. *Journal of Small Animal Practice*. 43:401-405.

Bergman PJ. 2013. *Paraneoplastic syndromes*. In: Withrow and MacEwen's Small animal clinical oncology. 5th ed. St. Louis: Saunders Elsevier. p. 83-97.

Bond R, Mcneil PE, Evans H. et al. 1995. Metabolic epidermal necrosis in two dogs with different underlying diseases. *The Veterinary Record*. 136:466-471.

Boyle TE, Holowaychuk MK, Adams AK. et al. 2011. Treatment of three cats with hyperviscosity syndrome and congestive heart failure using plasmapheresis. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 47(1):150-155.

Braund KG. 1990. Remote effects of cancer on the nervous system. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*. 5(4):262-270.

Byrne KP. 1999. Metabolic epidermal necrosis-hepatocutaneous syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 29(6):1337-1355.

Caporali C, Albanese F, Binanti D. et al. 2016. Two cases of feline paraneoplastic alopecia associated with a neuroendocrine pancreatic neoplasia and a hepatosplenic plasma cell tumour. *Veterinary Dermatology*. 27:508-512.

Cavalcanti JVJ, Moura MP, Monteiro FO. 2014. Thymoma associated with exfoliative dermatitis in a cat: case report. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 16(12):1020-1023.

Center SA, Randolph JF, Erb HN. et al. 1990. Eosinophilia in the cat: a retrospective study of 312 cases (1975 to 1986). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 26:349-358.

Chinn DR, Myers RK, Matthews JA. 1985. Neutrophilic leukocytosis associated with metastatic fibrosarcoma in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 186:806-809.

Chun R. 2010. *Paraneoplastic Syndromes*. In: Henry CJ, Higginbotham ML. Cancer management in small animal practice. Canada: Saunders. p. 94-100.

Cuddon PA. 2002. Acquired canine peripheral neuropathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 32(1):207-249.

Dobson JM, Lascelles BDX. 2003. *BSAVA Manual of canine and feline oncology*. 2nd ed. Quedgeley, Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association, p.168-189.

Duarte R, Niero R, Doretto JS. et al. 2006. Eritrocitose associada ao tumor venéreo transmissível em cão: relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 58(6):1018-1023.

Durno AS, Webb JA, Gauthier MJ. et al. 2011. Polycythemia and Inappropriate Erythropoietin Concentrations in Two Dogs with Renal T-cell Lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 47(12):122-128.

Estrin MA, Wehausen CE, Jessen CR, Lee JA. 2006. Disseminated intravascular coagulation in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 20(6):1334-1339.

Finora K. 2003. Commom paraneoplastic syndromes. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 18(2):123-126.

Gaschen FP, Teske E. 2005. *Paraneoplastic Syndrome*. In: Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary internal medicine. 6th. ed. Philadelphia: Saunders. p.789-795.

Grandt LM, Roethig A, Schroeder S. et al. 2015. Feline paraneoplastic alopecia associated with metastasising intestinal carcinoma: case report. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*. 1(2):1-5.

Grindem CB, Breitschwerdt EB, Corbett WT. 1994. Thrombocytopenia associated with neoplasia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 8:400-405.

Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ. et al. 2005. *Skin diseases of the dog and cat: Clinical and histopathology diagnosis*. 2. ed. Blackwell Science: Oxford, p. 68-70.

Guaguère E, Hubert T, Muller A. 2005. Manifestations cutanées des maladies internes du chien. *EMC – Vétérinaire*. 2:119-139.

Hague DW, Humphries HD, Mitchell MA, Shelton GD. 2015. Risk factors and outcomes in cats with acquired myasthenia gravis (2001-2012). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29:1307-1312.

Isidoro-Ayza M, Lloret A, Bardagí M. et al. 2014. Superficial necrolytic dermatitis in a dog with an insulin-producing pancreatic islet cell carcinoma. *Veterinary Pathology*. 51(4):805-808.

Jaillardon L, Barthélemy A, Goy-Thollot I. et al. 2012. Mammary gland carcinoma in a dog with peripheral blood and bone marrow involvement associated with disseminated intravascular coagulation. *Veterinary Clinical Pathology*. 41(2):261-265.

Jark PC, Raposo-Ferreira TMM, Terra EM. et al. 2015. Paraneoplastic neutrophilic leukocytosis syndrome in a cat with recurrent mammary carcinoma: case report. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*. 1(2):1-5.

Khorzad R, Whelan M, Sisson A, et al. 2011. Myasthenia gravis in dogs with an emphasis on treatment and critical care management. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 21(3):193-208.

Lainesse MF, Taylor SM, Myers SL, et al. 1996. Focal myasthenia gravis as a paraneoplastic syndrome of canine thymoma: improvement following thymectomy. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 32(2):111-117.

Langohr IM, Irigoyen LF, Salles MWS. et al. 2002. Cistadenocarcinoma renal e dermatofibrose nodular em cães pastor alemão: 4 casos. *Ciência Rural*. 32(4):621-626.

Lappin MR, Latimer KS. 1988. Hematuria and extreme neutrophilic leukocytosis in a dog with renal tubular carcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 192:1289-1292.

Lucroy MD, Madewell BR. 2001. Clinical outcome and diseases associated with extreme neutrophilic leukocytosis in cats: 104 cases (1991-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 218:736.

Villanueva-Gimeno MM, Vicario-Bermúdez JM, Fonseca-López CH. et al. 2013. Eritrocitosis secundaria a la producción inapropiada de eritropoyetina por un carcinoma de células renales. *Semergen*. 39(5):282-284.

Mangieri J. 2016. *Síndromes paraneoplásicas*. In: Daleck CR, De Nardi AB. Oncologia em cães e gatos. 2. ed. São Paulo: Roca. p. 325-338.

Marks SL, Farman CA, Peaston A. 1994. Nodular dermatofibrosis and renal cystadenomas in a Golden retriever. *Veterinary Dermatology*. 4:133-137.

Marchetti V, Benetti C, Citi S. et al. 2005. Paraneoplastic hypereosinophilia in a dog with T-cell lymphoma. *Veterinary Clinical Pathology*. 3(3): 259-263.

Mariani CL, Shelton SB, Alsup JC. 1999. Paraneoplastic polyneuropathy and subsequent recovery following tumor removal in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 35(4):302-305.

Meeking SA, Prittie J, Barton L. 2008. Myasthenia gravis associated with thymic neoplasia in a cat. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 18:177-183.

Moe L, Lium B. 1997. Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in 51 German shepherd dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 38:498-505.

Moffet AC. 2007. Metastatic thymoma and acquired generalized myasthenia gravis in a beagle. *The Canadian Veterinary Journal*. 48:91-93.

Morrison WB. 2007. Systemic Syndromes associated with cancer. *The North American Veterinary Conference*, Orlando, Florida. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2007/sae/280.asp?la=1>

North S, Banks T. 2010. *Paraneoplastic syndromes*. In: North S, Banks T. Introduction to small animal oncology. China: Saunders. p. 66-73.

Ogilvie GK. 2004. *Síndromes Paraneoplásicas*. In: Ettinger SJ, Feldman EC. Tratado de Medicina Interna Veterinária. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara. p.529-537.

Ogilvie GK, Moore AS. 2006. Managing the Canine Cancer Patient: A Practical Guide to Compassionate Care. Yardley, PA: Veterinary Learning Systems, p 280-282.

Peeters D, Clercx C, Thiry A. et al. 2001. Resolution of paraneoplastic leukocytosis and hyperthrophic osteopathy after resection of a renal transitional cell carcinoma producing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a young Bull Terrier. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 15:407-411.

Petterino C, Luzio E, Baracchini L. et al. 2011. Paraneoplastic leukocytosis in a dog with a renal carcinoma. *Veterinary Clinical Pathology*. 40(1):89-94.

Ramos RS, Machado LHA, Conceição LC. et al. 2008. Estudo da prevalência das principais síndromes paraneoplásicas de 14 cães com linfoma – Relato de casos. *Veterinária e Zootecnia*. 15(3):38-39.

Renwick MG, Argyle DJ. 2008. *Paraneoplastic syndromes*. In: Argyle DJ, Brearley MJ, Turek MM. Decision making in small animal oncology. Iowa: Wiley-Blackwell. pp.19-44.

Ridyard AE, Rhind SM, French AT, et al. 2000. Myasthenia gravis associated with cutaneous lymphoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 41(8):348-351.

Rodigheri SM, Daleck CR, Calazans SG et al. 2008. Neuropatia paraneoplásica associada ao mastocitoma canino. *Ciência Rural*. 38(3):819-822.

Rottenberg S, Von Tscharner C, Roosje PJ. 2004. Thymoma-associated exfoliative dermatitis in cats. *Veterinary Pathology*. 41(4): 429-433.

Sanders DB, Evoli A. 2010. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 43(5-6):428-435.

Scott DW, Miller WH, Griffin CE. 2001. Muller & Kirk's: *Small animal dermatology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 568-569.

Sharkey LC, Rosol TJ, Grone A. 1996. Production of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by carcinomas in a dog and a cat with paraneoplastic leukocytosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 10:405.

Shaw D, Ihle S. 1999. *Doenças oncológicas*. In: Medicina interna de pequenos animais. Porto Alegre: Artes Médicas. pp. 630-648.

Tasker S, Griffon DJ, Nuttall TJ. et al. 1999. Resolution of paraneoplastic alopecia following surgical removal of a pancreatic carcinoma in a cat. *Journal of Small Animal Practice*. 40:16-19.

Thompson JP, Christopher MM, Ellison GW. et al. 1992. Paraneoplastic leukocytosis associated with a rectal adenomatous polyp in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 20:737-738.

Turek MM. 2003. Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. *Veterinary Dermatology*. 14:279-296.

Wagner T, Anug AM, Aizenberg I. 2007. Superficial necrolytic dermatitis in a dog. A case report and review of the literature. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 62(1):14-19.

Wahl JM, Herbst SM, Clark LA. et al. 2008. A review of hereditary diseases of the German Shepherd dog. *Journal of Veterinary Behavior*. 3:255-265.

Weltan SM, Leisewitz AL, Goddard A. 2008. A case-controlled retrospective study of the causes and implications of moderate to severe leukocytosis in dogs in South Africa. *Veterinary Clinical Pathology*. 37:164-172.

Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG. et al. 1996. The glucagonoma syndrome: clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine*. 75(2):53-63.

Zitz JC, Birchard SJ, Couto GC, et al. 2008. Results of excision of thymoma in cats and dogs: 20 cases (1984-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 232(8):1186-1192.