OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA ASSOCIADA À METÁSTASE INTRATORÁCICA DE CARCINOMA MAMÁRIO EM CADELA: RELATO DE CASO

Camila Angela Bernardi, Osimar Carvalho Sanches, Denis Robison Gomes, Leticia Yamasaki

Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP

Correspondência para Leticia Yamasaki: yamasaki@unoeste.br

RESUMO

A osteopatia (ou osteoartropatia) hipertrófica é um distúrbio de osteoprodução generalizada do periósteo que acomete os ossos longos, sendo geralmente secundária a alguma doença intratorácica, como doença cardiopulmonar ou neoplasia. A osteopatia hipertrófica pulmonar é uma doença incomum e que tem sido descrita em várias espécies, com maior frequência em humanos e cães. Os cães apresentam como sinais clínicos, claudicação, andar relutante, febre, letargia e anorexia. Tumefações dolorosas, de grau leve a moderado, principalmente nas metáfises distais do rádio e da ulna. O exame radiográfico é o método auxiliar mais importante para o estabelecimento do diagnóstico de osteopatia hipertrófica. O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de osteopatia hipertrófica associado à metástase pulmonar de carcinoma mamário. A toroscopia realizada serviu de auxílio no diagnóstico, além de conduzir na escolha do tratamento.

Palavras - chave: osteoartropatia; neoplasia mamária; videotoroscopia.

OSTEOPATHY HYPERTROPHIC ASSOCIATED INTRATHORACIC METASTASIS OF BREAST CARCINOMA IN A BITCH: A CASE REPORT

ABSTRACT

Hypertrophic osteopathy is a disorder of production of the periosteum that affects the long bones, usually secondary to some intrathoracic pathology, such as cancer (neoplasms) or cardiopulmonary disease. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy is an uncommon disease that described in many species, frequently reported in humans and dogs. Clinical signs in dogs are claudication, reluctant to walk, fever, lethargy and anorexia. Painful swellings, mild to moderate, mainly in the metaphyseal distal radius and ulna. Radiographic examination is the most important method for the diagnosis of hypertrophic osteopathy. This study aims to report a case of hypertrophic osteopathy associated with lung metastasis of breast carcinoma. Addition to the uniqueness of the case described, thoracoscopy proved to be an effective imaging test to help design strategies of diagnostic and surgical treatment.

Keywords: hypertrophic osteopathy; neoplasm; videothoracoscopy.

INTRODUÇÃO

A osteopatia hipertrófica (OH) é uma síndrome caracterizada por proliferação óssea anormal que ocorre em resposta a manifestações por neoplasias ou massas pulmonares ou intratorácicas com características malignas ou não (THOMPSON, 2007). Também pode ser chamada de escorbuto canino, escorbuto ósseo, Doença de Moler-Barlow, osteopatia metafisária, osteoartropatia pulmonar, entre outras (CANOLA; ANDRADE, 1996).

A OH é uma doença incomum, e que tem sido descrita em várias espécies, sendo mais frequente em humanos e cães (GUYOT et al., 2002). Em cães a síndrome é relacionada com neoplasias que promovem metástase na cavidade torácica, como os rabdomiossarcomas de vesícula urinária, tumores de células de Sertoli, carcinoma renal transitório e nefroblastoma. Em humanos a síndrome é associada a tumores primários de pulmão e tórax; e em gatos com carcinoma de papilas renais e carcinoma adrenocortical (WITTHROW; VAIL, 2007).

A sugestão de uma etiologia infecciosa não é substancial. Schulz, Payne e Aronson (1991) relatam um caso da doença associada à bacteremia por *Escherichia coli*. Segundo os autores, as infecções sistêmicas podem contribuir para o desencadeamento da OH como, por exemplo, a dirofilariose, endocardite bacteriana e infecções por

parasitas como a *Spirocerca lupi* e *Hepatozoon americanum* (FILGUEIRAS et al., 2002; KAY, 1998; DUNN et al., 2007; HEADLEY et al., 2005). Mee et al. (1993) observaram a presença do vírus da cinomose nas células ósseas de cães que apresentavam OH. Muitos desses casos foram relacionados à vacinação recente, com o vírus vivo modificado da cinomose, sugerindo a possibilidade de uma reação pós-vacinal. Malik et al. (1995) observaram associação entre a OH com celulite juvenil, propondo que ambas as doenças podem ser uma manifestação atípica da infecção pelo vírus da cinomose.

A OH tem sido relatada principalmente em cães de grande porte ou gigantes (BENNETTE, 1976; DOIGE, 1990). Cães da raça Weimaraner podem ter predisposição genética para o desenvolvimento de OH, assim como Abeles et al. (1999) relataram a ocorrência da enfermidade em ninhadas inteiras dessa raça, bem como uma predisposição familiar. Sugere-se que tenham uma resposta mediada por células envolvidas na patogênese da doença, sendo que nesses casos a terapia com corticóides leva a uma diminuição da concentração de imunoglobulinas.

Pode ocorrer OH em cães com idade variando de dois meses a 15 anos (AGUILERA; VALOR; GÓMEZ, 1989; RAHAL et al., 2003).

Em cães idosos, a manifestação da OH é decorrente de desordens associadas a doenças neoplásicas. Brodey (1971) analisou 60 casos de OH, com maior ocorrência no aparecimento da síndrome aos 8 anos, coincidindo com o pico de aparecimento das neoplasias pulmonares. A OH possui uma forma de apresentação em cães jovens, que podem ter até dois meses de idade, quando iniciam-se os sintomas. Nesses casos cães da raça Dogue Alemão são mais predispostos, não há envolvimento de placas de crescimento e machos são mais predispostos (MILLER, 2001). A manifestação dessa síndrome nos gatos é rara (CÔTE, 2007).

A patogenia da OH não está totalmente esclarecida. Uma hipótese é a produção de moléculas tóxicas por neoplasia que são liberadas na circulação. Essas moléculas provocam o aumento do fluxo de sangue, favorecem o desenvolvimento de anastomoses arteriovenosas, e comprometem microcirculação. Ainda, estão associados congestão venosa passiva das zonas afetadas e estimulação da atividade do periósteo adjacente (SUSANECK; MACY, 1982; DALECK et al., 2009). Outras teorias ainda citam fatores humorais, hipóxia ou a combinação de ambas (ATKINSON; FOX, 2004).

Os cães apresentam como sinais clínicos, claudicação, andar relutante, febre, letargia e anorexia. Tumefações dolorosas,

de grau leve a moderado, principalmente nas metáfises distais do rádio e da ulna são observadas (GRONDALEN, 1976), mas todos os ossos longos e, ocasionalmente, os ossos do metacarpo, costelas, mandíbula, maxila, crânio, vértebras e escápulas podem ser acometidas (ALEXANDER, 1983; MUNJAR; AUSTIN; BREUR, 1998). Outros sinais que podem estar associados à doença são tosse, taquipnéia ou dispnéia (FOX et al., 1994) e hipertermia (MILLER, 2001). Os animais acometidos podem desenvolver ainda alterações metabólicas, desequilíbrio ácido básico e alterações nos níveis de glicose secundárias a anorexia e hipertermia prolongadas (GRONDALEN, 1976).

Com a progressão da doença, o aumento de volume regride para as porções proximais, sendo ele pulsátil e não edematoso (SUSANECK; MACY, 1982).

O exame radiográfico é o método auxiliar mais importante para o estabelecimento do diagnóstico de OH, sendo possível evidenciar linhas ou faixas radiotransparentes anormais no interior das metáfises distais dos ossos longos. No estágio inicial há calcificação da matriz cartilaginosa normal, com uma zona de calcificação provisória e esponjosa, que não se remodela. A zona esponjosa primária torna-se mais espessa, representando uma linha radiotransparente entre a cartilagem e a metáfise. Com a progressão há formação

de um novo osso periosteal em torno da metáfise e eventualmente da diáfise. Nos casos mais graves a remodelação óssea é anormal e intensa, levando a deformidades ósseas. As radiografias podem revelar ainda a tumefação dos tecidos moles. (LENEHAN; FETTER, 1985; SCHULS; PAYNE; ARANSON, 1991). O padrão ultrassonográfico revela áreas de consolidação de partes moles, com padrão misto e heterogêneo (KEALY; MCALLISTER, 2005).

Os exames laboratoriais como hemograma e perfis bioquímicos podem estar normais ou revelarem leucocitose (NEWTON; SIEMERING, 1983). A ocorrência da leucocitose nesses casos ocorre devido a produção e estimulação de citocinas pelas células neoplásicas (FARO et al., 2008). Os níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina (FA) e ácido ascórbico geralmente estão dentro do normal (GRONDALEN, 1976). Em humanos, os altos níveis de FA e cálcio sérico são fortes indícios de desenvolvimento da OH. No entanto, o aumento sérico desses componentes em cães acompanham diferentes processos neoplásicos, não sendo específico nos casos de OH (UEHARA; JAMNIK; SANTORO, 1998.; MANGIERI, 2009).

As alterações histopatológicas observadas na OH são hiperosteose periosteal difusa, caracterizada pela formação de osso trabecular sobre o osso cortical original. Nota-se a diferença entre as

duas camadas pela conformação trabecular do osso novo e característica compacta do córtex original (RAHAL et al., 2003).

Não há tratamento específico para a OH. Na OH se a injúria primária pode ser tratada ou removida, as lesões de hiperostose geralmente desaparecem espontaneamente (BECKER; PERRY; WATSON, 1999).

A regressão total ou parcial das lesões periosteais da OH, foi relatada após a realização de procedimentos cirúrgicos, tais como pneumonectomia ou lobectomia pulmonar para remoção de massas tumorais ou corpo estranho em brônquios (CAYWOOD et al., 1985).

Segundo Fossum (2005) devem ser administrados corticoides, analgésicos, antibióticos e vitamina C. Porém não há comprovação eficaz na abreviação do ciclo da doença. Os antiinflamatórios esteroidais diminuem a migração leucocitária, inibem a síntese e liberação de pirógenos endógenos. Nos ossos, os corticosteroides aumentam a reabsorção óssea, bem como a competência dos osteoclastos, diminuindo a atividade regeneradora da matriz óssea pelos osteoclastos, além de antagonizarem a vitamina D, diminuindo a absorção de cálcio pelo organismo (ANDRADE; JERICÓ, 1996).

O prognóstico para a OH é dependente da causa. Terapias potenciais que podem aliviar as complicações

secundárias em pacientes com condições primárias incuráveis (JOHNSON; LENZ, 2011).

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de osteopatia hipertrófica associada à neoplasia metastática intratorácica em uma cadela do município de Presidente Prudente, no Estado de São Paulo.

RELATO DE CASO CLÍNICO

Foi atendido pelo setor de Clínica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Unoste, Campus II, um animal da espécie canina, fêmea, raça Poodle, nove anos de idade, com peso de 9,3 kg, com queixa principal de tumores em mama e prurido na região de cauda. O proprietário não soube relatar o tempo de evolução das neoformações. Não foi realizada nenhuma medicação. Não foram relatadas quaisquer outras alterações durante a consulta. Ao exame físico, constatou-se a presença de tumores em mama abdominal direita, e em ambas as mamas inguinais. O menor nódulo tinha aproximadamente 0,5 cm de diâmetro e o maior possuía dimensões de 3,5 x 5,0cm. Foram realizados os exames citológico das neoplasias mamárias, hemograma, dosagem de ureia, creatinina, tricograma e raspado de pele da região da cauda.

O laudo do exame citológico dos tumores mamários revelou tratar-se de carcinoma mamário. Não foram observadas alterações em hemograma e bioquímicos séricos. O tricograma revelou a presença de artrósporos fúngicos e células descamadas em abundância.

Foi instituído tratamento com administração de Top line® (1ml), Clorexidine 2% + Cetoconazol + Aloe vera shampoo manipulado (banhos a cada 5 dias, durante 30 dias) e Itraconazol 50 mg (1 cápsula 12/12 horas, durante 30 dias).

O animal retornou ao HV para realização de mastectomia 7 dias após. Durante o preparo cirúrgico, foi observado alteração na conformação (achatamento e espessamento) dos membros torácicos e pélvicos em toda a sua extensão (Figura 1). Ao término do procedimento cirúrgico, o animal foi encaminhado ao exame radiográfico, podendo ser visibilizado presença de massa intratorácica de aproximadamente 3,0 cm de diâmetro e neoproliferação óssea em toda a extensão dos membros, compatível com osteopatia hipertrófica (Figura 2).

Figura 1. Osteopatia hipertrófica em cão. A – Membros pélvicos apresentando aumento de volume. B – Membro torácico direito com deformidade e aumento de volume.

Figura 2. Imagens radiográficas de cão com osteopatia hipertrófica. A –Membros torácicos apresentando intensa proliferação óssea. B –Ossos metacarpianos e falanges com proliferação óssea exuberante.

Foram prescritos antibiótico (Enrofloxacin 5-10mg/kg/12h), antiinflamatórios (Meloxicam 0,1-0,2 mg/kg/24h) e analgésicos (Cloridrato de Tramadol 1-5mg/kg/8h) por 10 dias. O proprietário foi informado quanto às alterações dos exames radiográficos e ao diagnóstico de seu animal, e pela ausência de sinais clínicos, optou-se por mantê-la sobre seus cuidados.

O animal retornou ao HV seis meses após o diagnóstico de OH, apresentando alterações na deambulação como claudicação, dificuldade em se levantar e dor a palpação e locomoção. Normorexia, porém o emagrecimento era evidente. Não havia alterações cardiorrespiratórias, hipertermia ou desidratação. Os membros apresentavam-se mais edematosos. O proprietário autorizou a permanência do paciente no HV para os devidos cuidados e exames complementares necessários.

Institui-se o tratamento das feridas de apoio dos membros, terapia antiálgica, reavaliação radiográfica torácica e dos membros. Exames sanguíneos foram realizados como hemograma, pesquisa de hematozoário; bioquímicos como uréia e creatinina, ALT, AST, FA, GGT, dosagem sérica de albumina, globulina, cálcio e fósforo.

O animal apresentava anemia normocítica normocrômica regenerativa, hipoalbuminemia (0,8g/dl),

hiperglobulinemia (5,6g/dl). Observaram-se também hipocalcemia (1,29 mmol) e hipofosfatemia (1,38 mg/dl).

As imagens radiográficas revelaram intensa reação periosteal em forma paliçada especialmente ao longo do rádio, ulna, ossos metacarpianos, metatarsianos e falanges. Na radiografia torácica observou-se padrão pulmonar alveolar generalizado e presença de aumento de radiopacidade em região de mediastino cranial, causando deslocamento dorsal da traqueia, sugerindo a presença de neoplasia pulmonar nesta região.

Após 10 dias de internamento optou-se pela realização de videotoracoscopia a fim de avaliar e realizar biópsia e posterior exame histológico dos tumores pulmonares. O acesso foi realizado com o animal em decúbito lateral esquerdo entre o 5º e 7º espaço intercostal (Figura 3). Observaram-se nódulos múltiplos com diâmetros variando entre 0,5 cm e 5,0 cm, sendo o lobo cranial esquerdo o mais acometido. Durante o procedimento o animal teve uma parada respiratória e veio a óbito. O cadáver foi então encaminhado ao Setor de Anatomia Patológica para realização de necropsia e exame histológico.

Durante a necropsia foram observados nódulos múltiplos em todos os lobos pulmonares, sendo o lobo cranial esquerdo como sendo o mais acometido, com uma massa medindo cerca de 5,0 cm de

diâmetro. Enfisema pulmonar difuso também foi observado (Figura 3A). O baço apresentava um nódulo de 0,5 cm de diâmetro. Observaram-se várias nodulações em fígado, variando entre 0,5 e 2,0 cm de diâmetro, além de congestão difusa do órgão

(Figura 3B). Outras alterações encontradas foram gastrite e pancreatite discreta. Os rins apresentavam-se congestos, assim como o encéfalo. Havia edema cerebral com hemorragia em parte ventral do encéfalo.

Figura 3. Osteopatia hipertrófica em cão. A, Nódulos múltiplos em todos os lobos pulmonares; massa medido cerca de 5 cm de diâmetro. Enfisema pulmonar. B, várias nodulações em fígado, congestão difusa.

O tecido neoplásico era de origem mamária. As células neoplásicas estão sustentadas por um fino estroma fibrovascular e se organizam de forma tubular que com frequência emite projeções papilares (Figura 4A). As células possuem núcleos vesiculares com cromatina grumosa e nucleólos múltiplos (Figura 4B). Figuras de mitose são frequentes, classificando a neoplasia como carcinoma mamário tipo tubulopapilar. Na avaliação microscópica do pulmão observou-se edema, presença de

macrófagos alveolares com hemossiderina e infiltração neoplásica de carcinoma mamário. No nódulo observado no baço foi diagnosticado hiperplasia nodular senil. No fígado evidenciou-se infiltração neoplásica de carcinoma mamário (metástase) e os linfonodos apresentavam congestão e folículos linfóides hiperplásicos. No pâncreas havia congestão e hemorragia, necrose acinar multifocal, infiltrado inflamatório linfocitário multifocal. Os rins apresentavam degeneração e necrose tubular difusa,

glomerulonefrite crônica, esclerose glomerular difusa, nefrite intersticial difusa com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário

periglomerular e peritubular. O encéfalo apresentava edema e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário meningiano.

Figura 4. Neoplasia mamária metastática, pulmão. A, tecido mamário neoplásico que forma projeções papilares e/ou tubulares. Aumento de 10X. Células neoplásicas sustentadas por fino feixe fibrovascular e exibindo atipia, anisocitose e anisocariose. Aumento de 40X. Hematoxilina e Eosina

DISCUSSÃO

A OH é uma enfermidade incomum na medicina veterinária. A literatura descreve a OH como uma enfermidade de cães de grande porte e frequentemente associada a desordens intratorácicas, como as neoplasias (THOMPSON, 2007). No presente relato a paciente era uma fêmea de nove anos de idade, faixa etária em que os tumores mamários são comuns. A raça do animal foi um fato contrário ao que se observa mais frequentemente na OH, onde as raças de grande porte são mais acometidas (MILLER, 2001; ABELES et al., 1999).

Os sinais clínicos e radiográficos observados são característicos de OH, e a paciente apresentava também a

neoformação intratorácica. A presença da neoformação em pulmão pode estar associado ao processo proliferativo do periósteo e todos sinais observados.

O exame de videotoracoscopia mostrou-se eficaz para a avaliação da cavidade torácica e para realizar a biópsia pulmonar. A técnica é menos invasiva que a toracotomia exploratória e pode ser empregada para coleta de fragmentos pulmonares, de neoformações intratorácicas, linfonodos mediastínicos e formações císticas torácicas.

O estado nutricional do animal era ruim. A caquexia era provavelmente outra síndrome paraneoplásica causada pelo carcinoma mamário metastático, em que o

animal apresenta um metabolismo alterado e desvio dos nutrientes para o foco tumoral.

Os exames laboratoriais revelaram anemia normocítica normocrômica, que também pode ser associada ao câncer, já que a eritropiese nesses pacientes é prejudicada pela atividade de citocinas liberadas pelas células tumorais (BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009). A paciente apresentava também hipocalcemia, que é relatada como síndrome associada ao carcinoma hepático ou carcinoma pancreático (MANGIERI, 2009). Nesse caso, a provável causa da hipocalcemia observada pode estar relacionada a deposição desse íon nos ossos, já que a OH é caracterizada pela formação anormal de tecido ósseo.

A hipoalbuminemia e a hiperglobulinemia são alterações que podem estar relacionadas ao câncer. A síndrome de hiperviscosidade sanguínea é comum em pacientes que desenvolveram mieloma múltiplo, linfoma, leucemia e plasmocitoma (CARDOSO et al., 2000). No caso de neoplasias mamárias metastáticas não é comum o desenvolvimento de hiperglobulinemia, mas como o desenvolvimento da OH pode estar relacionada a mecanismos patológicos que envolvem reações imunológicas mediadas por células pode-se supor que nesses caso haveria também uma maior produção de imunoglobulinas (ABELES et al., 1999).

Os achados de necropsia e microscopia são condizentes com o quadro clínico que o animal apresentava, exceto pela inflamação de meninges e pela lesão renal. A dosagem de creatinina sérica mostrou-se dentro dos padrões de normalidade, mas as lesões degenerativas tubulares e o processo inflamatório revelaram comprometimento da função renal, que não foi detectado pelos exames laboratoriais empregados. Provavelmente, a lesão crônica levou a uma compensação da função renal nessa paciente. Apesar do processo inflamatório de meninges, o animal não apresentava quaisquer sinais de doença neurológica. Talvez a dificuldade de deambulação e a apatia foram fatores que encobriram possíveis sinais neurológicos causados pela meningite.

As síndromes paraneoplásicas são enfermidades subdiagnosticadas na medicina veterinária. As neoplasias malignas por si só são enfermidades graves, mas não devem ser tratadas como doenças isoladas, já que muitas causam efeitos sistêmicos. O diagnóstico da doença paraneoplásica é tão importante quanto o da enfermidade primária.

O presente relato trata de uma síndrome paraneoplásica incomum, de diagnóstico fácil, mas de difícil tratamento. As medidas terapêuticas para esse caso seriam somente cuidados paliativos, pois

tratou-se de uma neoplasia mamária metastática. Em situações em que a neoplasia é primária de pulmão ou cavidade torácica ainda há a possibilidade de ressecção na tentativa de promover a regressão das lesões ósseas.

REFERÊNCIAS

- ABELES, V.; HARRUS, S.; ANGLES, J.M.; SHALEV, G.; AIZENBERG, I.; PERES, Y.; AROCH, I. Hypertrophic osteodystrophy in six weimaraner puppies associated with systemic signs. **Veterinary Record**, v.145, p.130-134, 1999. DOI:10.1136/vr.145.5.130
- AGUILERA, E.; VALOR, R.M.; GÓMEZ, M.F. Osteoartropatía hipertrofiante néumica canina: un caso clínico. **Clinica Veterinária del Pequeños Animales**, v.9, p.114-118, 1989.
- ALEXANDER, J.W. Selected skeletal dysplasias: Craniomandibular osteopathy, multiple cartilaginous exostoses, and hypertrophic osteodystrophy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.13, p.55-70, 1983.
- ANDRADE, A.L.; JERICÓ, J. C. **Aspectos clínicos e radiográficos da osteodistrofia hipertrófica**. 1996. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v26n3/a14v26n3.pdf>> Acesso em: 10 mai. 2011.
- ATKINSON, S.; FOX, S.B. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. **Journal of Pathology**, v.203, p.721-728, 2004. <http://dx.doi.org/10.1002/path.1565>
- BECKER T.J.; PERRY R.L.; WATSON, G.L. Regression of hypertrophic osteopathy in a cat after surgical excision of an adrenocortical carcinoma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.35, p.499-505, 1999.
- BENNETT, D. Nutrition and bone disease in the dog and cat. **Veterinary Record**, v.98, p.310-313, 1976. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.98.16.313>
- BERGMAN, P.J. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small animal clinical oncology**. 4. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p.77-89.
- BRODEY, R.S. Hypertrophic osteoarthropathy in the dog: a clinicopathologic survey of 60 cases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.159, n.10, p.1242-1256, 1971.
- CANOLA, J.C.; ANDRADE, A.L. Aspectos clínicos e radiográficos da osteodistrofia hipertrófica em cães. Estudo retrospectivo de 16 casos. **Ciência Rural**, v.26, n.3, p.423-429, 1996. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84781996000300014>
- CARDOSO, J.J.D.; SILVA, F.M.; SILVEIRA, R.F. et al. A videotoracoscopia no tratamento cirúrgico do pneumotórax espontâneo primário. **Arquivo Catarinense de Medicina**, v.29, p.32-36, 2000.
- CAYWOOD, D.D.; KRAHEK, B.A.; FEENEY, D.A.; JOHNSTON, G.R. Hypertrophic osteopathy associated with a bronchial foreign body and lobar pneumonia in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.186, n.7, p.698-700, 1985.
- CÔTÉ, E. **Clinical veterinary advisor dogs and cats**. Philadelphia: Mosby, 2007. p.556-612.
- DALECK, C.R.; ROCHA, N.S.; FURLANI, J.N. et al. Mastocitoma. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: ROCA, 2009. cap 16, p.282-292.

- DOIGE, C. Sistema esquelético. In: THOMPSON, R.G. **Patologia veterinária especial**. São Paulo: Manole, 1990. cap.11, p.531-578.
- DUNN, M.E.; BLOND, L.; LETARD, D. et al. Hypertrophic osteopathy associated with infective endocarditis in an adult boxer dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.48, p.99-103, 2007. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00159.x>
- FARO, A.M.; DALECK, C.R.; SANTANA, A.E.; NARDI, A.B.; MOTTA, F.R.; EURIDES, D. Avaliação hematológica de cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina, prednisona e ciclofosfamida. Estudo experimental. **ARS Veterinária Jaboticabal**, v.24, n.1, p.001-008, 2008.
- FILGUEIRAS, R.R.; SILVA, J.C.P.; VILÓRIA, M.I.V.; ODENTHAL, M.E.; DUARTE, T.S.; LAVOR, M.S.L. Osteopatia hipertrófica em cão - relato de caso. **Clínica Veterinária**, v.36, p.28-32, 2002.
- FOSSUM, T.W. **Cirurgia de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. p.1333-1358.
- FOX, L.E.; KING, R.R.; CALDERWOOD MAYS, M.; ACKERMAN, N.; COOLEY, A.J.; MEYER, D.; BOLON, B. Primary pulmonary osteosarcoma in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.35, p.329-332, 1994. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-5827.1994.tb03299.x>
- GRONDALEN, J. Metaphyseal HOD in growing dogs: a clinical study. **Journal of Small Animal Practice**, v.17, p.721, 1976. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-5827.1976.tb06936.x>
- GUYOT, H.; SANDERSEN, C.; JACQUINET, E.; ROLLIN, F. Case report: pulmonary neoplasia associated with hypertrophic osteoarthropathy in a cow. In: WORLD BUIATRICS CONGRESS, 22. **Anais...** Hanover, 2002.
- HEADLEY, S.A.; RIBEIRO, E.A.; SANTOS, G.J.G.; BETTINI, C.M.; MATTOS JÚNIOR, E. Canine hypertrophic osteopathy associated with extra-thoracic lesions. **Ciência Rural**, v.35, p.941-944, 2005.
- JOHNSON, R.L.; LENZ, S.D. Hypertrophic osteopathy associated with a renal adenoma in a cat. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.23, p.171-175, 2011. <http://dx.doi.org/10.1177/104063871102300134>
- KAY, N.D. Prostatopatias. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders - clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1998. p.973-980.
- KEALY, J.K.; MCALLISTER, H. **Radiologia e ultra-sonografia do cão e do gato**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2005. p.149-226.
- LENEHAN, T.M.; FETTER, A.W. Hypertrophic osteodystrophy. In: NEWTON, C.D.; NUNAMAKER, D.M. **Textbook of small animal orthopedics**. Philadelphia: Lippincott, 1985. p.597-601.
- MALIK, R.; DOWDEN, M.; DAVIS, P.E.; ALLAN, G.S.; BARRS, V.R.; CANFIELD, P.J.; LOVE, D.N. Concurrent juvenile cellulitis and metaphyseal osteopathy: an atypical canine distemper virus syndrome? **Australian Veterinary Association Practice**, v.25, p.62-67, 1995.
- MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásicas. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: ROCA, 2009. cap.14, p.282-292 .
- MEE, A.P.; GORDON, M.T.; MAY, C.; BENNETT, D.; ANDERSON, D.C; SHARPE, P.T. Canine distemper virus transcripts detected in the bone cells of dogs with metaphyseal osteopathy. **Bone**, v.14, p.59-67, 1993.

[http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282\(93\)90257-B](http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282(93)90257-B)

MILLER, C. Hypertrophic osteodystrophy in a Great Dane puppy. **Canadian Veterinary Journal**, v.42, p.63-65, 2001.

MUNJAR, T.A.; AUSTIN, C.C.; BREUR, G.J. Comparison of risk factors for hypertrophic osteodystrophy, craniomandibular osteopathy and canine distemper virus infection. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v.1, n.1, p.37-43, 1998.

NEWTON, C.D.; SIEMERING, G. Skeletal diseases. In: ETTINGER, S. J. **Textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia: Saunders Elsevier, 1983. p.2236.

RAHAL, S.C; MAMPRIM, M.J.; SEQUEIRA, J.L.; FRANCO, A.P.R. Osteopatia hipertrófica associada à metástase pulmonar de osteossarcoma em um cão. **Ars Veterinaria**, v.19, n.1, p. 35-39, 2003.

SCHULZ, K.S.; PAYNE, J.T.; ARONSON, E. Escherichia coli bacteremia associated with hypertrophic osteodystrophy in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.199, p.1170 -1173, 1991.

SUSANECK, S.J.; MACY, D.W. Hypertrophic osteopathy. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.4, n.8, p.689-693, 1982.

THOMPSON, K. Bones and joints. In: MAXIE, G.M. **Pathology of domestic animals**. 8. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p.107-108, 2007.

TROST, M.E.; KOMMERS, G.D; SILVA, T.M.; IRIGOYEN, L.F.; FIGHERA, R.A.; BARROS, C.S.L.; INKELMANN, M.A. Osteopatia hipertrófica em sete cães. **Pesquisa veterinária brasileira**, v.32, p.424-429, 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2012000500011>

UEHARA, C.; JAMNIK, S.; SANTORO, I.L. Câncer de pulmão. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v.31, n.2, p.266-276, jun, 1998. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v31i2p266-276>

WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small animal clinical oncology**. 4. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.

Recebido para publicação em 26/09/2011

Revisado em 19/08/2013

Aceito em 28/03/2014