

**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE- SES -SP  
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS-CRH  
GRUPO DE DESENVOLVIMENTO DE RECURSOS HUMANOS-GDRH  
CENTRO DE FORMAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS PARA O SUS  
“Dr. Antonio Guilherme de Souza”  
SECRETARIA DE ESTADO DA GESTÃO PÚBLICA**

**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL - PAP**

**MARINA BOTELHO SOARES DE BRITO**

**SERTOLIOMA METASTÁTICO EM CÃO – RELATO DE CASO**

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional - SES-SP, elaborada no **Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP - Jaboticabal.**

**Medicina Veterinária e Saúde Pública**

Jaboticabal - SP

2014

B862s Brito, Marina Botelho Soares de  
Sertolioma metastático em cão .. relato de caso / Marina Botelho  
Soares de Brito. - - Jaboticabal, 2014  
xi, 24 f. : il. ; 29 cm

Trabalho de Especialização (Programa de Aprimoramento  
Profissional), Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências  
Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 2014

Orientador: Wilter Ricardo Russiano Vicente

Banca examinadora: Luciana Cristina Padilha Nakaghi, Paulo  
César Jark

Bibliografia

1. Machos. 2. Neoplasia. 3. Quimioterapia. 4. Rim. 5. Testículo. 6.  
Canino. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e  
Veterinárias.

CDU 619:616-006:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –  
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

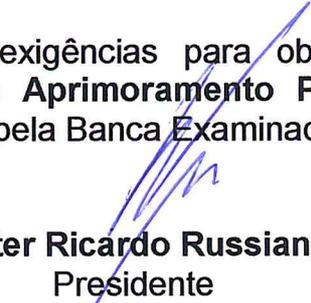
## CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

**TÍTULO: SERTOLIOMA METASTÁTICO EM CÃO - RELATO DE CASO**

**AUTOR: Marina Botelho Soares de Brito**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente**

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Certificado de Conclusão do Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública pela Banca Examinadora:

  
**Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente**  
Presidente

  
**Luciana Cristina Padilha Nakaghi**  
Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária  
FCAV/Unesp

  
**Paulo César Jark**  
Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária  
FCAV/Unesp

Data da realização: 26/02/2014

  
**Presidente da Banca Examinadora**  
**Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente**

*“Enquanto houver um louco,  
um poeta e um amante haverá  
sonho, amor e fantasia.  
E enquanto houver sonho,  
amor e fantasia, haverá esperança.”*

*William Sakespeare*

*Aos meus avós,  
Francisco, Stella e Esther,  
Paulo, Léa e Nazaré.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por todas as coisas maravilhosas que acontecem na minha vida, por sempre iluminar meu caminho e permitir que eu pudesse chegar aqui.

Aos meus pais Francisco e Mônica, e irmãos Marcelo e Murilo, que sempre me apoiaram sem hesitar, acreditando em mim e dando forças pra que eu continuasse. Ficar longe foi o mais difícil, mas só seu eu chorar de saudade, sentirei a felicidade, o indescritível prazer, de reencontrar vocês.

Ao meu namorado, Leandro, que mais que namorado e amigo, foi residente junto comigo. É uma mistura de sentimentos, uma intensidade incrível, e não teria pessoa melhor pra ter vivido isso ao meu lado. Meu maior apoio, minha segurança, minha paz. Obrigada pela paciência, pelo incentivo, pelo companheirismo e pelo amor.

Ao meu orientador Wilter Ricardo Russiano Vicente, primeiramente pela confiança creditada a mim e oportunidade de viver essa experiência. Depois pela compreensão, carinho e amizade, sempre fazendo o impossível para proteger e cuidar. O senhor é muito mais que um orientador.

A minha companheira de residência, Ana Paula, que compartilhou comigo todo tipo de emoção que possa existir. Pelos momentos difíceis que ensinaram muito, e pelos momentos bons que fizeram tudo valer a pena. Eu não teria escolhido parceria diferente.

A FUNDAP pela concessão da bolsa.

A Luciana Padilha e Paulo Jark pela participação na avaliação deste trabalho, ajudando para o engrandecimento científico do mesmo, além de toda ajuda que me prestaram nos 2 anos que passaram, construindo uma amizade que levarei para sempre.

Ao professor Gilson Toniollo, por todos os ensinamentos dispensados durante este período de aprimoramento.

A família obstetrícia, em especial aos pós-graduandos Ricardo, por ter sido residente conosco quando entramos perdidas e por todas as anestésias. Felipe, Beatrice e Raquel, por sempre terem nos auxiliado, nos substituído, e mais que tudo nos socorrido. Giuliano e Maricy, nossos R mais antigos, fica nosso respeito e gratidão por todos os ensinamentos. Pedro Paulo, nosso PG de grandes animais, obrigada por todas as retenções de placenta. Marcus, muito obrigada por toda luz em todas as ultrassonografias, em especial obrigada pela parceria nesse final de residência, foi muito mais fácil com a sua ajuda. Victor, Vivian e Renata, que entraram conosco nessa jornada e contribuíram muito pra que ela fosse mais leve.

Arnildo e dona Izilda, obrigada por terem nos ensinado tanto, e mais que isso, pela amizade construída. Vocês são muito especiais.

Aos colegas residentes, que em qualquer situação sempre tinham um sorriso no rosto e um incentivo pra seguirmos em frente. Em especial a Érica, Mônica e Paloma, que foram a mais grata surpresa que eu poderia ter nesses 2 anos. Sem deixar de agradecer também ao colega nutrólogo Fábio, em nome do Rafa, Flor, Tambor, Fiona e tantos outros.

Aos PGs de outros setores, que seguramente ajudaram muito com todos encaixes, em especial Felipe Kunz, Ana Paula Tristão, Michele Avante e Pedro Teles, que certamente foram meus R2, Evandro Zaché, Mariana Rondelli e Reinaldo Garrido, por todo conhecimento compartilhado, Erika Terra e Rosana Lino, por toda cumplicidade.

Aos funcionários do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, que ensinaram muito sobre relacionamento e respeito ao próximo.

Às minhas tias do coração, Dica e Cecé, que tenho certeza que torcem por mim sempre e acima de tudo e a minha família que sempre se faz presente.

Às minhas amigas Adryssa Mello, Bianca Fernandez, Mariana Carvalho e Patrícia Vieira, por entender a distância e ter a certeza que os sonhos nos levam a caminhos diferentes, mas o amor vai fazer sempre estarmos presentes.

A minha irmã e colega de profissão, Claudia Rufino, que sempre me lembrou do quão importante era eu estar aqui e me deu forças pra continuar, que entendeu minha ausência, e por ter confortado minha família quando eu não pude estar presente.

A minha amiga e contactante Roberta Crivelaro, pela companhia e amizade, pelos desabafos e alegrias, pela compreensão e amizade, bem como a seus pais, Humberto e Vânia, por serem pessoas tão especiais com um coração mais bondoso impossível.

Gostaria de agradecer, também, imensamente aos animais, aos meus e aos que cruzaram meu caminho deixando muitos ensinamentos. Em especial, a minhas filhas Fiona e Mel por, a cada reencontro me fazer sentir a melhor pessoa do mundo. Rafa e Will, ter vocês em casa tornou tudo muito mais fácil.

A todos os pacientes e proprietários, em especial ao Pitoco, por ser um amor de cão e sua proprietária Luciana, por ter cumprido todo o tratamento e ser tão dedicada a ele.

À Universidade Estadual Paulista, Júlio de Mesquita Filho, por ter me acolhido e contribuído para minha formação profissional.

**SUMÁRIO**

	Página
SUMÁRIO.....	vii
LISTA DE FIGURAS .....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES .....	ix
RESUMO.....	x
SUMMARY .....	xi
I. INTRODUÇÃO .....	1
II. REVISAO DE LITERATURA .....	2
2.1 Os testículos do cão.....	2
2.2 Criptorquidismo .....	4
2.3 Tumores testiculares .....	6
2.4 Diagnóstico .....	7
2.5 Tratamento e prognóstico .....	8
2.6 Aspectos comparativos.....	9
3.1 Paciente .....	11
3.2 Exames.....	12
3.3 Tratamento .....	12
IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	13
V. CONCLUSÕES .....	17
VI. REFERÊNCIAS .....	18

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Corte transversal de testículo.	04
Figura 2. Animal com aumento de volume abdominal.	12
Figura 3. Massa tumoral medindo aproximadamente 40x40x20 cm.	15
Figura 4. A. Testículo esquerdo. B. Testículo direito. C. Rim esquerdo.	15
Figura 5. Lâmina de histopatologia do testículo direito.	16

**LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES**

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

IV – Intravenoso

kg – Kilograma

LLD – Latero-lateral direita

mg – Miligrama

ml – Mililitros

m<sup>2</sup> - Metro quadrado

pg – picogramas

UI – Unidades internacionais

VD – Ventro-dorsal

$\alpha$  – Alfa

$\beta$  – Beta

% - Porcentagem

## RESUMO

Tumores da genitália de machos só não são mais incidentes que os tumores cutâneos. Os tumores testiculares são raros na maioria das espécies domésticas, ocorrendo com maior frequência nos cães. O Sertolioma está entre as três mais frequentes neoplasias testiculares de cães, ao lado de tumores das células de Leydig e seminomas. Vários fatores podem influenciar o desenvolvimento de tumores testiculares no cão, incluindo criptorquidismo, idade, raça e exposição a fatores cancerígenos. Há uma associação significativa entre criptorquidismo e o desenvolvimento de tumores de células de Sertoli e seminomas. A maioria dos cães com tumores testiculares são assintomáticos, e a neoplasia testicular é geralmente um achado acidental. Os tumores das células de Sertoli são comumente localmente invasivos e raramente metastáticos, mas sabe-se que os tumores intra-abdominais possuem maior índice metastático. Este trabalho visa relatar um caso de tumor das células de Sertoli com metástase em rim esquerdo em um cão SRD de 7 anos, criptorquida bilateral, submetido a orquiectomia e nefrectomia esquerda, e posterior tratamento quimioterápico com doses alternadas de carboplatina e doxorubicina, e até o presente momento se apresentando em completa remissão.

**Palavras-chave:** machos, neoplasias, quimioterapia, rim, testículo, canino

## SUMMARY

Tumors of male genitalia are not only more incidents than skin tumors. Testicular tumors are rare in most domestic species, occurring more frequently in dogs. The Sertolioma is among the three most frequent testicular neoplasms in dogs, besides Leydig cell tumors and seminomas. Several factors may influence the development of testicular tumors in dogs, including cryptorchidism, age, race and exposure to carcinogenic factors. There is a significant association between cryptorchidism and tumor development of Sertoli cells and seminomas. Most dogs with testicular tumors are asymptomatic, and testicular cancer is usually an incidental finding. The Sertoli cell tumors are usually locally invasive and rarely metastatic, but it is known that the intra-abdominal tumors have a higher metastatic rate. This paper describes a case of Sertoli cell tumor with metastasis in the left kidney in a seven years old, male, mongrel dog, bilateral cryptorchid , submitted to orchiectomy and left nephrectomy and subsequent chemotherapy with alternating doses of doxorubicin and carboplatin every 21 days, and until now performing in complete remission .

**Keywords:** chemotherapy, kidney, males, neoplasm, testis

## I. INTRODUÇÃO

Os tumores testiculares são mais frequentes em cães, sendo raros nas demais espécies domésticas (SANTOS et al., 2000). Tumores da genitália masculina são mais comuns em cães idosos, sendo apenas menos frequentes que as neoplasias cutâneas (DOXSEE et al., 2006). Tumores testiculares são responsáveis por 90% das neoplasias relacionadas ao trato reprodutor masculino (LIAO et al., 2009). As três neoplasias testiculares mais comuns provêm de diferentes sítios testiculares. Sendo eles as células de sustentação de Sertoli, o epitélio germinativo e espermático e as células intersticiais de Leydig, que dão origem respectivamente aos Sertoliomas, seminomas e tumores das células de Leydig (VOM-BOMHARD et al., 1978).

Criptorquidismo, idade, raça e exposição a fatores cancerígenos, estão entre os fatores que podem influenciar o desenvolvimento dessas neoplasias (REIF & BRODEY, 1969). Há uma associação significativa entre criptorquidismo e o desenvolvimento de tumores de células de Sertoli e seminomas. A maioria dos cães com tumores testiculares são assintomáticos, e a neoplasia testicular é geralmente um achado acidental. Os tumores das células de Sertoli são comumente localmente invasivos e raramente metastáticos (DOW, 1962; CUMMINGS et al, 1994), mas sabe-se que os tumores intra-abdominais possuem maior potencial para o desenvolvimento de metástase (JONES et al., 2000). Quando comparado a outras neoplasias testiculares, o Sertolioma é o que apresenta maior índice metastático (PAURA et al., 2004).

Este trabalho visa relatar um caso de tumor das células de Sertoli com metástase em rim esquerdo em um cão SRD de 7 anos, criptorquida bilateral.

## II. REVISAO DE LITERATURA

### 2.1 Os testículos do cão

O trato reprodutivo canino consiste nos órgãos genitais masculinos, incluindo bolsa escrotal, dois testículos, dois epidídimos, dois ductos deferentes e seus cordões espermáticos, próstata, pênis e uretra. (SLATTER, 1998)

Diversas anomalias do testículo, como espermatogênese anormal, criptorquidismo e tumores testiculares podem ocorrer durante a fase embriológica do processo de diferenciação sexual. A diferenciação da gônada indiferenciada para testículo ou ovário segue o genótipo do zigoto. Existe um locus sexual determinante no cromossomo Y que gera uma série de eventos a fim de converter as células de suporte em células de Sertoli, e as células produtoras de esteroides em células intersticiais de Leydig. (FOSTER, 2007). Os testículos fetais são responsáveis pela produção de dois hormônios: a testosterona e o hormônio antimülleriano. O primeiro é produzido pelas células de Leydig e induz a diferenciação do epidídimo, ducto deferente e vesícula seminal. Induz também a diferenciação da genitália externa ao ser transformada em dihidrotestosterona sob ação da  $5\alpha$ -redutase. O hormônio antimülleriano por sua vez é produzido pelas células de Sertoli e leva a regreção do ducto de Müller por inibir o desenvolvimento do mesmo (GOODFELLOW & LOVELL-BADGE, 1993; SINCLAIR et al., 1990). Na maioria dos cães, os testículos não se localizam dentro da cavidade abdominal, e sua migração para bolsa escrotal é fundamental para uma espermatogênese normal (AMANN e VEERAMACHAENENI, 2007).

Os testículos se localizam no interior da bolsa escrotal a qual é derivada da pele e da musculatura abdominal e, nos cães, se localiza entre o períneo e a virilha. Essas estruturas encontram-se dispostas em seu eixo longitudinal no sentido dorsocaudal. Os testículos encontram-se dentro da túnica vaginal, uma continuação do peritônio que atravessa o canal inguinal, juntamente com vasos e nervos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2005). O mediastino do testículo é central e

bem desenvolvido. A partir dele partem septos de tecido conjuntivo que dividem os testículos em lóbulos incompletos, onde estão localizados os túbulos seminíferos contendo as células de Sertoli e células da linhagem espermatogênica. A união dos túbulos seminíferos forma uma rede de tubos, chamada de rede testicular ou *rede testis*. A partir dessa rede partem os canais eferentes, pequenos ductos que vão constituir a porção cefálica do epidídimo (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2005) (Figura 1).

São funções testiculares: a secreção de hormônios androgênicos, como a testosterona, produzida pelas células de Leydig, a produção de espermatozoides, pelas células de Sertoli, além do envio desses espermatozoides para os epidídimos, onde ficarão armazenados e serão maturados.

As células de Sertoli desempenham diversas funções, sendo uma delas a troca de nutrientes e metabólitos das células espermatogênicas. São unidas por junções ocludentes em suas paredes basolaterais, que constituem uma barreira à passagem de moléculas grandes, protegendo as etapas mais avançadas da espermatogênese de substâncias do sangue e agentes nocivos. Além disso, essas células realizam fagocitose de excessos de fragmentos de citoplasma liberados durante a espermiogênese. A conversão de testosterona em estrógeno também é mediada pelas células de Sertoli, que paralelamente secretam inibina, um peptídeo que suprime a síntese e liberação de FSH pela hipófise. O FSH controla a síntese de uma proteína ligante de andrógeno pelas células de Sertoli, que visa concentrar testosterona nos túbulos seminíferos, onde a mesma é essencial para a espermatogênese.

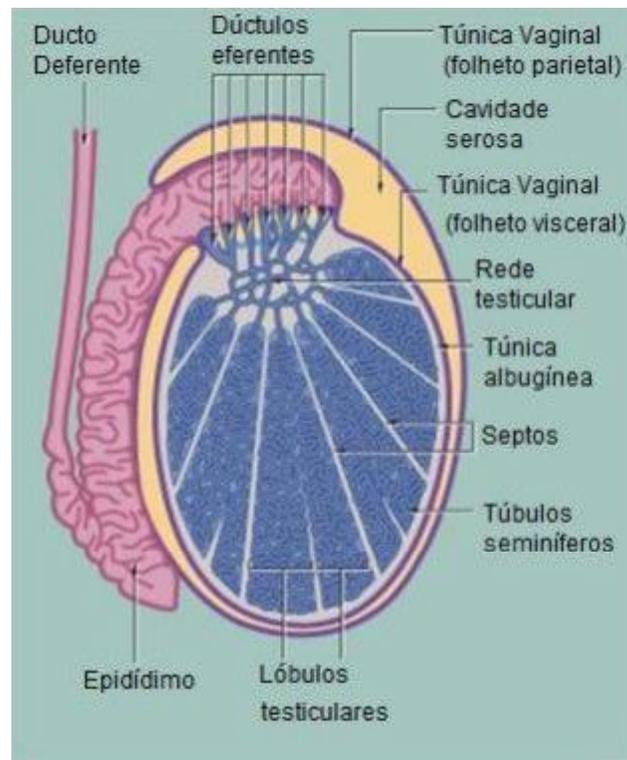


Figura 1. Corte transversal de testículo.

Fonte: adaptado de Young et al., 2006

O epidídimo é um tubo dilatado, posicionado ao longo da borda do testículo, dividido em três regiões: cabeça (porção cranial do testículo), corpo (ligeiramente menor que a cabeça, localiza-se dorsolateralmente ao testículo) e cauda (porção caudal do testículo, aderida pelo próprio ligamento do testículo, no qual ambos se unem à túnica vaginal parietal por meio do ligamento caudal do epidídimo). É o principal local de maturação e armazenamento de espermatozoides, além de ser onde estes ganham motilidade (FOSTER, 2007). Os testículos encontram-se estáveis na bolsa escrotal em função do cordão espermático, do prolongamento das túnicas vaginais e do ligamento caudal do epidídimo. (SLATTER, 1998).

## 2.2 Criptorquidismo

A ausência de um ou ambos os testículos na bolsa escrotal devido à interrupção no trajeto de migração normal do testículo da cavidade abdominal para

a bolsa escrotal, no tempo considerado normal para cada espécie é chamado de criptorquidismo . É a alteração de desenvolvimento sexual mais comum em cães, ocorrendo em até 13% dos casos. Possui caráter hereditário sendo a manifestação unilateral sua forma mais frequente (CARLTON & MACGAVIN, 1998). Embora ocorra também em raças grandes, como husky siberiano e pastor alemão, sua incidência é maior em raças miniaturas, como yorkshire terrier e poodle toy. É menos frequente em cães sem raça definida (MEMOM & TIBARY, 2001). Cães criptorquidas tem 13 vezes mais chances de desenvolver neoplasias em seu testículo ectópico quando comparados a cães com testículos na bolsa escrotal (NELSON & COUTO, 2006).

O testículo acometido (ectópico) pode estar na cavidade abdominal, no anel inguinal ou no canal inguinal e normalmente se apresenta atrofiado, consistente e de coloração escura (NASCIMENTO & SANTOS, 1997). É mais frequente o criptorquidismo direito, com taxa de 65,7% enquanto o esquerdo tem incidência de 34,3%. Estas taxas podem estar relacionadas a maior predisposição do testículo direito em ficar retido, uma vez que sua apresentação anatômica inicial é mais cranial que o testículo esquerdo (LIPOWITZ et al., 1973; JOHNSTON et al., 1991; YATES et al., 2003). Embora a descida do testículo para a cavidade abdominal ocorra do parto até duas semanas, o termo criptorquida só pode ser atribuído após o fechamento completo do anel inguinal, que na maioria dos cães ocorre por volta dos 6 meses, chegando aos 8 meses em raças grandes (JOHNSTON et al., 1991).

Sob o ponto de vista espermatogênico o testículo ectópico é afuncional, o que torna estéreis os animais criptorquidas bilaterais e subférteis os criptorquidas unilaterais (KAWAKAMI et al., 1984). No entanto, como as células de Leydig não são afetadas pela temperatura, o animal normalmente tem características fenotípicas e comportamentais de um macho não criptorquida (FELDMAN & NELSON, 2004; McGEADY, et al., 2006).

Para diferenciar um cão criptorquida abdominal bilateral de um cão castrado quando não há sinais físicos de procedimento cirúrgico e o exame ultrassonográfico não evidencia a presença de testículo na cavidade abdominal, pode ser realizada a dosagem de testosterona plasmática. Um cão adulto castrado

apresenta concentração inferior a 20 pg/ml. Em animais criptorquidas abdominais bilaterais a concentração média é de 100 a 200 pg/ml, enquanto em machos com testículos tópicos esses valores são de aproximadamente 1000 a 5000 pg/ml. Animais criptorquidas unilaterais (inguinais ou abdominais) não apresentaram diferenças de níveis de testosterona sérica quando comparados a animais com testículos escrotais (MATHEEUWS e COMHAIRE, 1989).

### **2.3 Tumores testiculares**

Algumas raças têm sido reportadas com maior risco de desenvolvimento de neoplasias testiculares, dentre elas estão o boxer, weimaraner, pastor de shetland, collie e maltês (NODTVEDT et al., 2011). Sabe-se que neoplasias testiculares afetam quantitativamente e qualitativamente a espermatogênese (PETERS et al., 2000).

Os sertoliomas provêm das células de sustentação dos túbulos seminíferos e os seminomas do epitélio germinativo dos túbulos seminíferos. Tumores de células intersticiais provêm das células de Leydig, localizadas entre os túbulos seminíferos. Estes três tumores apresentam aparência distinta, mas requerem análise histopatológica para diagnóstico definitivo. Tumores das células de Sertoli são firmes, lobulados, em tons de cinza, com aspecto gorduroso a palpação. Os seminomas tendem a ser homogêneos, macios, alaranjados e comumente apresentam formações císticas com fluido sero-sanguinolento perceptíveis ao corte (MCENTEE, 2002). Raramente outras linhagens de células podem originar tumores testiculares, como hemangiomas, tumores da célula da granulosa, teratomas, sarcomas, carcinomas embrionários, linfomas e mesoteliomas (PATNAIK e MOSTOFI, 1993). Muitos cães diagnosticados com neoplasias testiculares apresentam mais de um tumor primário (PETERS et al., 2000).

A maioria dos tumores testiculares primários em cães é caracterizada por seu alto potencial invasivo e baixo potencial metastático, ocorrendo metástase em

menos de 15% dos cães diagnosticados com sertoliomas ou seminomas (GOPINATH, 2009). Casos de metástase embora raros, já foram descritos em linfonodos regionais, olhos, cérebro, pulmão, rins, baço, fígado, glândulas adrenais, pâncreas, pele e peritônio (DHALIWAL et al., 1999; SPUGNINI et al., 2000; TAKIGUCHI et al., 2001).

Não existe uma classificação bem definida para neoplasias testiculares de cães, no entanto, pode-se extrapolar os fatores avaliados para outros tipos de neoplasias, seguindo a classificação TNM: “T” avalia o tamanho da neoplasia, “N” avalia a presença de metástase em linfonodos regionais e “M” a presença de metástase a distância.

Cães que apresentam tumor das células de Sertoli podem apresentar ginecomastia, prepúcio pendular, atração de outros machos, alopecia bilateral simétrica não pruriginosa, galactorréia e atrofia do testículo não neoplásico, estando todos estes fatores relacionados ao aumento na produção de estrógeno pelo testículo neoplásico (SANPERA et al., 2002). Pode ocorrer também a formação de cistos prostáticos, relacionados a hiperplasia da glândula por metaplasia escamosa de seu epitélio com obstrução dos ductos prostáticos, o que pode predispor a processos infecciosos (ORTEGA-PACHECO & BORGES, 2000). O efeito mais deletério relacionado ao hiperestrogenismo é a supressão da medula óssea, que pode ser irreversível e representar risco de morte. Efeitos precoces do estrógeno sobre a medula óssea incluem um aumento transitório na granulopoiese, com neutrofilia seguida de neutropenia, trombocitopenia e anemia não regenerativa. Grave pancitopenia a partir da hipoplasia da medula óssea pode ser fatal. Os sinais clínicos podem variar de hemorragia secundária a trombocitopenia, anemia e neutropenia (SHERDING et al., 1981)

## **2.4 Diagnóstico**

A maioria dos cães com tumores testiculares são assintomáticos, e a neoplasia testicular é geralmente um achado acidental. Entretanto, sinais clínicos podem ser relacionados ao tumor primário, a presença de metástase, a síndrome

paraneoplásica (hiperestrogenismo). O diagnóstico de alteração testicular pode ser feito por palpação do testículo quando o mesmo se encontra na bolsa escrotal ou no canal inguinal, ou através de ultrassonografia abdominal quando o animal for criptorquida abdominal. Além disso, neoplasia testicular pode ser um achado de necropsia (WEAVER, 1983). Diagnóstico definitivo só pode ser obtido através de exame histopatológico, embora a punção biópsia aspirativa com agulha fina guiada por ultrassom possa ser um bom indicador (JOHNSTON et al., 1991; MASSERDOTTI et al., 2008).

Em cães com sinais clínicos de hiperestrogenismo pode ser solicitada dosagem sérica de estrógeno. Entretanto, é válido citar que nem todos os cães com sinais de feminização apresentarão taxas elevadas de estrógeno no sangue (MISCHKE et al., 2002; PETERS et al., 2000).

## **2.5 Tratamento e prognóstico**

Como a maioria dos tumores testiculares primários em cães é caracterizada por um baixo potencial metastático, a orquiectomia com ablação escrotal é o tratamento de escolha. Uma vez que 50% dos animais apresentam neoplasia nos 2 testículos mas só 12% são clinicamente detectáveis, a orquiectomia bilateral é sempre indicada (REIF et al., 1979). Cães reprodutores com neoplasia testicular perceptível em um único testículo podem ser submetidos a orquiectomia unilateral desde que sejam monitorados continuamente (ARCHBALD et al., 1997; ENGLAND, 1995).

Cães criptorquidas devem ser submetidos a laparotomia exploratória e a biópsia do linfonodo regional pode se fazer necessária. A não ser que focos de metástase ainda estejam presentes no animal e mantenham altas taxas de estrógeno, os sinais de hiperestrogenismo devem desaparecer em 1 a 3 meses após a orquiectomia bilateral (HOGENESCH et al., 1987; BRODEY e MARTIN, 1958). Cães com hipoplasia de medula apresentam prognóstico ruim e requerem cuidados intensivos pré, trans e pós-operatório, uma vez que esses casos

apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade relacionadas a hemorragias e anemia não regenerativa (MORGAN, 1982; SHERDING et al., 1981). Os progenitores bem como os irmãos de um animal criptorquida devem ser considerados portadores e deverão ser afastados da reprodução num programa de melhoramento genético. A reposição cirúrgica do testículo ectópico no saco escrotal é uma técnica que não impede a transmissão genética da afecção para sua prole, sendo portanto eticamente reprovável (FELDMAN & NELSON , 2004).

Tumores testiculares que originaram focos de metástase fazem com que esses cães necessitem de outro tratamento além do cirúrgico. Ainda precisa-se de estudos mais profundos acerca de protocolos de quimioterapia e radioterapia. Tratamentos com cisplatina, actinomicina-D, mitramicina, clorambucil e bleomicina tem sido utilizados, além de tratamentos associando vimblastina, ciclofosfamida e metotrexato, mas o baixo número de animais submetidos a estes protocolos impede conclusões sobre a eficácia do tratamento (WELLER & PALMER, 1983; MADEWELL & THEILEN, 1987). O prognóstico está relacionado ao estadiamento do tumor. A associação do procedimento cirúrgico a protocolo quimioterápico pode proporcionar uma sobrevida variável entre 5 e 31 meses (FAN & LORIMIER, 2007).

## **2.6 Aspectos comparativos**

Nos Estados Unidos as neoplasias testiculares são o tipo mais comum de câncer em homens de 15 a 44 anos e com diagnóstico precoce apresenta altas chances de cura (ROSEN et al., 2011). Vários fatores que poderiam representar um aumento no risco de desenvolvimento dessas neoplasias foram estudados, entre eles a predisposição genética, exposição ao estrógeno materno, fatores dietéticos, local de nascimento e hábito de fumar. Entretanto, o fator de risco mais relevante permanece sendo o criptorquidismo (MYRUP et al., 2010; HU et al., 2011; KRATZ et al., 2010).

Um trabalho realizado por PAIVA et al. (2006) relatou um caso de tumor de células germinativas de testículo em um homem de 26 anos, com dor abdominal, emagrecimento progressivo, desidratação e icterícia. Neste caso, a neoplasia testicular estava simulando câncer de pâncreas, uma vez que a metástase desse tipo de tumor em linfonodo retroperitoneal leva a icterícia obstrutiva e ao exame ecográfico visibiliza-se massa em topografia de pâncreas, o que leva a um diagnóstico retardado e conseqüente piora no prognóstico.

Em humanos, a dosagem de marcadores tumorais ( $\beta$ -HCG e alfa-feto-proteína) é comumente utilizada para diagnóstico de tumores de células germinativas metastáticos, principalmente quando a sintomatologia clínica sugere alterações agudas abdominais e pulmonares, com risco de vida iminente, fazendo da quimioterapia um procedimento de urgência (GELDART et al., 2002). O prognóstico é pior para pacientes com níveis séricos de  $\beta$ -HCG superior a 25.000 UI/ml, uma vez que normalmente apresentam a “síndrome do carcinosarcoma”, doença avançada, com rápida progressão, comumente apresenta complicações hepáticas, pulmonares e cerebrais, e não responde bem a protocolos quimioterápicos a base de cisplatina (MCKENDRICK et al., 1991). DIECKMAN et al. (1994), relataram 12% de tumores de células germinativas com sintomas extragonadais, sendo que 47% dos pacientes apresentaram sintomas respiratórios.

TANAKA et al. (1999), relataram um caso de tumor de células de Sertoli com metástase em pulmão, rim direito, intestino delgado e linfonodos regionais em um homem de 29 anos. Estes foram achados de necropsia, uma vez que o paciente veio a óbito 27 meses após o diagnóstico do tumor primário.

HERRERA et al. (1981) descreveram caso de sertolioma em um homem de 20 anos, submetido a orquiectomia do testículo esquerdo. Após 15 anos o paciente apresentou massa na região de flanco esquerdo, e exames laboratoriais sugeriram hidronefrose de rim esquerdo, com acometimento do ureter esquerdo. Foi realizado novo procedimento cirúrgico com remoção da massa e linfonodos adjacentes. Não foi instituído protocolo quimioterápico e após 27 meses do procedimento o paciente seguia sem alterações clínicas ou laboratoriais.

### III. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Paciente

Foi atendido no setor de Reprodução Animal e Obstetrícia Veterinária do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV/UNESP câmpus de Jaboticabal, um cão, SRD de sete anos. Durante a anamnese, a proprietária relatou que o animal era criptorquida bilateral, estava com aumento de volume abdominal há dois meses, além de apatia, hiporexia e disquesia, porém a urina estava normal em cor, volume e odor (Figura 2).



Figura 2. Cão com aumento de volume abdominal.

### **3.2 Exames**

Foram solicitados exames de hemograma e dosagens bioquímicas (creatinina e ALT) do paciente assim como ultrassonografia e radiografia abdominais em duas projeções perpendiculares (VD e LLD).

### **3.3 Tratamento**

Foi instituída terapia de suporte por meio de fluidoterapia com Ringer lactato IV em infusão 40 ml/kg/dia. O animal foi submetido a laparotomia exploratória, com indução anestésica utilizando Propofol 5 mg/kg, sem medicação pré-anestésica e manutenção anestésica com Isoflurano. No pós-cirúrgico imediato foi realizada antibioticoterapia a base de enrofloxacin 5mg/kg e medicação analgésica a base de cloridrato tramadol 4mg/kg. Não foi instituída terapia anti-inflamatória. O material colhido neste procedimento foi enviado para exame histopatológico. Assim que o resultado do exame histopatológico foi obtido, o cão foi submetido a protocolo de quimioterapia com doses alternadas de carboplatina (300mg/m<sup>2</sup>, em infusão contínua durante 20 minutos) e doxorrubicina (30mg/m<sup>2</sup>, em infusão contínua durante 20 minutos) a cada 21 dias, totalizando seis sessões. As administrações de doxorrubicina eram precedidas pela aplicação por via intramuscular de difenidramina na dose de 1mg/kg. Antes de cada sessão, era coletada amostra de sangue para avaliação hematológica com dosagem de reticulócitos e realizado novo exame ultrassonográfico da cavidade abdominal. Além desses exames era realizada avaliação cardíaca a fim de investigar a presença de cardiomiopatia dilatada decorrente do uso da doxorrubicina.

#### IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os exames hematológicos revelaram quadro de anemia intensa e leucocitose sem desvio a esquerda. Os exames bioquímicos se apresentaram dentro dos padrões de normalidade. No exame ultrassonográfico visibilizou-se uma massa ocupando grande parte da cavidade abdominal, com formações anecóicas e estruturas de diferentes ecogenicidades, que deslocou cranialmente todos os órgãos da cavidade abdominal, e rim esquerdo com perda de definição cortico-medular, sugestivo de hidronefrose. Não foram visibilizados os testículos intra-abdominais. Os demais órgãos da cavidade abdominal não apresentavam alterações. Ao exame radiográfico observou-se aumento de radiopacidade de radiodensidade água em cavidade abdominal com perda de visibilização dos órgãos abdominais.

Assim como descrito por NELSON & COUTO (2006) os quais afirmaram que a presença de testículos ectópicos favorece o desenvolvimento de neoplasias testiculares, o cão atendido desenvolveu neoplasia em seu testículo esquerdo de localização intra-abdominal. Em humanos, MYRUP et al. (2010), HU et al. (2011) e KRATZ et al. (2010) também descreveram que o fator de risco mais relevante permanece sendo o criptorquidismo. Uma vez que o proprietário afirmou que o animal não havia sido submetido a orquiectomia e o exame ecográfico sugeriu que a estrutura abdominal poderia ser o testículo, não foi realizada a dosagem de testosterona plasmática como descrita por MATHEEUWS e COMHAIRE (1989). Na laparotomia exploratória foi observada a presença de massa tumoral medindo aproximadamente 40x40x20 cm em testículo ectópico esquerdo, com metástase em rim e ureter esquerdo. Foi realizada então orquiectomia e nefrectomia esquerda. O testículo esquerdo do paciente se apresentou firme e lobulado, como descrito por MCENTEE (2002), além de apresentar inúmeras formações císticas. O testículo direito estava atrofiado, assim como em SANPERA et al. (2002) (Figuras 3 e 4). Mesmo que sertoliomas metastáticos tenham sido descritos em menos de 15% dos casos por GOPINATH (2009), foi diagnosticado metástase em rim e ureter esquerdo, assim como descrito por HERRERA et al. (1981)

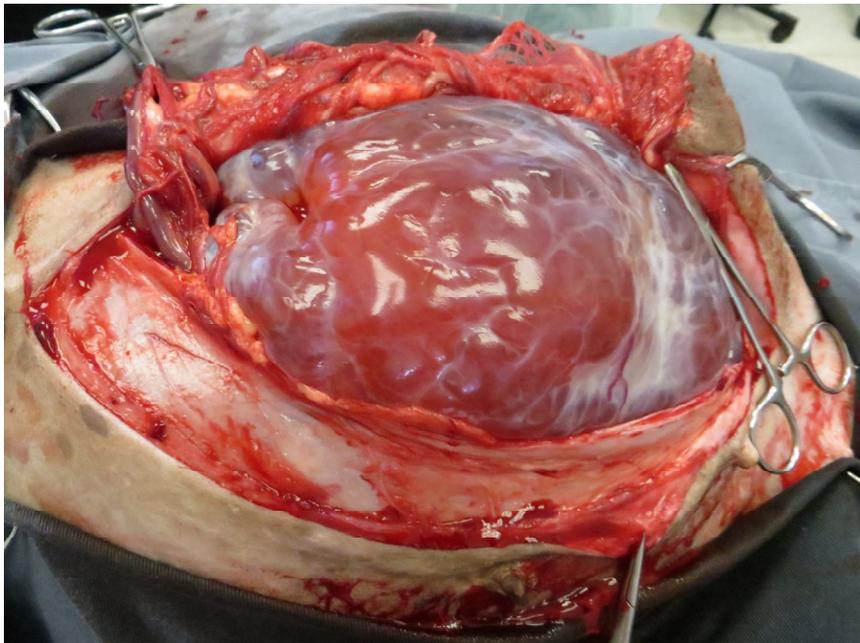


Figura 3. Massa tumoral medindo aproximadamente 40x40x20 cm em testículo esquerdo de cão SRD com sete anos.

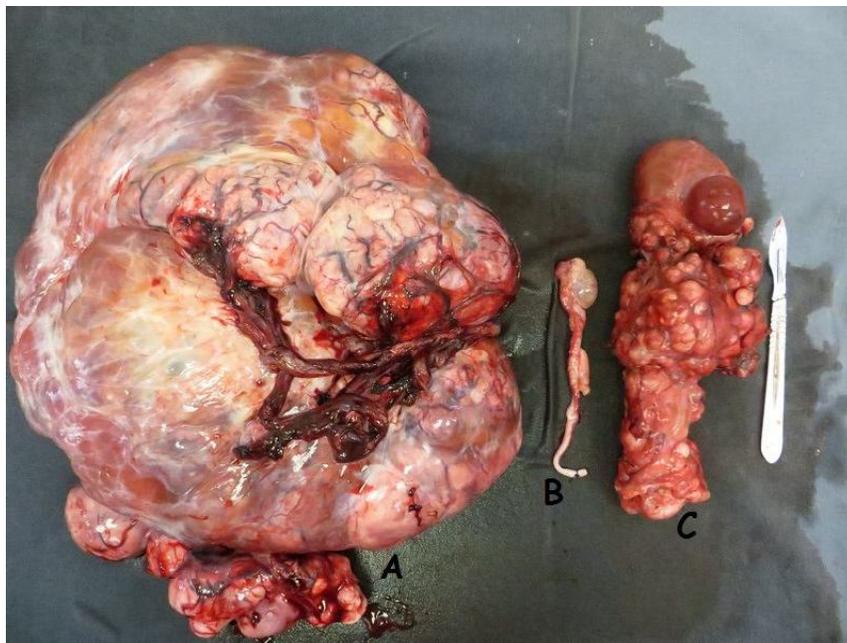


Figura 4. A. Testículo esquerdo. B. Testículo direito. C. Rim esquerdo.

O exame histopatológico indicou fragmentos apresentando neoplasia maligna caracterizada por proliferação intratubular e difusa de células com moderado pleomorfismo nuclear, núcleo amplo, ovalado, nucléolos múltiplos, citoplasma pálido de bordos pouco definidos. Estroma com moderada hialinização peritubular. Fragmentos de rim apresentando metástase de tumor de células de Sertoli (Figura 5).

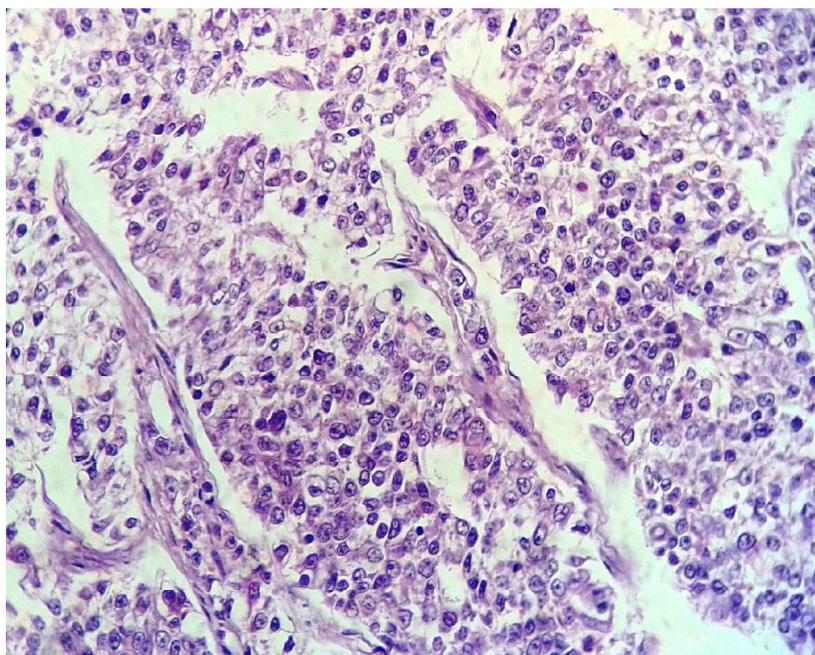


Figura 5. Lâmina de histopatologia do testículo direito. Fonte: Laboratório VETPAT.

Diferentemente dos sinais clínicos descritos por SANPERA et al., 2002, este animal não apresentou ginecomastia, prepúcio pendular, atração de outros machos, alopecia bilateral simétrica não pruriginosa ou galactorrêia, não apresentando portanto nenhum sinal de hiperestrogenismo. Ao exame ecográfico sua próstata encontrava-se homogênea, sem formação de cistos, diferentemente do citado por PACHECO & BORGES (2000). Assim como descrito por SHERDING et al. (1981), o animal apresentou anemia severa, no entanto a contagem de

reticulócitos evidenciou quadro de anemia regenerativa, descartando a possibilidade de aplasia da medula óssea. Uma vez que o paciente não apresentou nenhum sinal de hiperestrogenismo, não foi realizada dosagem de estrógeno, como sugerido por MISCHKE et al. (2002) e PETERS et al. (2000). Outros sinais clínicos como dor abdominal, emagrecimento progressivo, desidratação e icterícia são observados foram observados no paciente e estão descritos em humanos (PAIVA et al. 2005).

GELDART et al. (2002) descreveram a dosagem de marcadores tumorais ( $\beta$ -HCG e alfa-feto-proteína) como exame de rotina para diagnóstico de tumores de células germinativas metastáticos em humanos. Diferentemente do descrito por esses autores, na Medicina Veterinária essas dosagens não são procedimento padrão.

Diferindo dos estudos de HERRERA et al. (1981) que não realizaram terapias quimioterápicas em seus estudos, para este cão foi instituído protocolo com doses alternadas de doxorrubicina e carboplatina. Após a primeira sessão de quimioterapia com doxorrubicina o animal não apresentou reações adversas, se mantendo com funções fisiológicas dentro dos padrões normais. No entanto, após a segunda sessão de quimioterapia, a primeira com carboplatina o animal apresentou episódios de êmese, seguido de hiporexia. Foi então prescrito antiemético e o paciente apresentou melhora, cessando a êmese e voltando a se alimentar normalmente. Durante todas as outras sessões não houve nenhum efeito colateral e o animal apresenta melhora considerável do quadro clínico e laboratorial, estando o tumor em completa remissão até o momento.

## **V. CONCLUSÕES**

Ainda são poucos os estudos sobre o potencial metastático do Sertolioma e sobre os protocolos quimioterápicos mais indicados no tratamento deste tumor, tornando necessário muitas vezes a extrapolação do tratamento baseado em dados da medicina humana. Neste caso, a cirurgia foi a alternativa terapêutica, combinada ao protocolo quimioterápico utilizando Carboplatina e Doxorubicina que proporcionaram significativa melhora do quadro clínico geral e laboratorial, sem efeitos colaterais relacionados a quimioterapia.

## VI. REFERÊNCIAS

AMANN, R. P.; VEERAMACHANENI, D. N. R. Cryptorchidism in common eutherian mammals. **Reproduction**, v. 133, n. 3, p. 541-561, 2007.

ARCHBALD, L. I.; WALDOW, D.; GELATT, K. Interstitial cell tumor. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 210, n. 10, p. 1423, 1997.

BRODEY, R. S.; MARTIN, J. E. Sertoli cell neoplasms in the dog; the clinicopathological and endocrinological findings in thirtyseven dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 133, n. 5, p. 249-257, 1958.

CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D. **Patologia Veterinária Especial de Thomson**, 2a. ed. Porto Alegre: Artmed, 1998, 672 pp.

CUMMINGS, O. W. et al. Spermatocytic seminoma: an immunohistochemical study. **Human pathology**, v. 25, n. 1, p. 54-59, 1994.

DHALIWAL, R. S. et al. Treatment of aggressive testicular tumors in four dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 35, n. 4, p. 311-318, 1999.

DOW, C. Testicular tumours in the dog. **Journal of Comparative Pathology and Therapeutics**, v. 72, p. 247-IN32, 1962.

DOXSEE, A. L. et al. Extratesticular interstitial and Sertoli cell tumors in previously neutered dogs and cats: a report of 17 cases. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 47, n. 8, p. 763, 2006.

ENGLAND, G. C. W. Ultrasonographic diagnosis of non-palpable Sertoli cell tumours in infertile dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 36, n. 11, p. 476-480, 1995.

FAN, T. M.; DE LORIMIER, L. P. Tumors of the male reproductive system. **Withrow and Macewen's small animal clinical oncology**, p. 637-648, 2007.

FELDMAN, E. C., & NELSON, R. W. Disorders of the Testes and Epidymides. In: FELDMAN E. C. & NELSON R. W. **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 3 ed. St. Louis Missouri: WB Saunders Co. 2004. p. 961 - 977.

FOSTER, R. A. Male Reproductive System. In: .MCGAVIN, M. D & ZACHARY, J. F. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. 4 ed. St. Louis Missouri: Mosby Elsevier. 2007 . p. 1317 - 1349.

GELDART, T. R.; SIMMONDS, P. D.; MEAD, G. M. Orchidectomy after chemotherapy for patients with metastatic testicular germ cell cancer. **BJU international**, v. 90, n. 4, p. 451-455, 2002.

GOODFELLOW, P. N.; LOVELL-BADGE, R. SRY and sex determination in mammals. **Annual review of genetics**, v. 27, n. 1, p. 71-92, 1993.

GOPINATH, D. et al. Use of intralesional oestradiol concentration to identify a functional pulmonary metastasis of canine Sertoli cell tumour. **Journal of small animal practice**, v. 50, n. 4, p. 198-200, 2009.

HERRERA, Lemuel O. et al. Malignant (androblastoma) Sertoli cell tumor of testes. **Urology**, v. 18, n. 3, p. 287-290, 1981.

HOGENESCH, H. et al. Seminoma with metastases in the eyes and the brain in a dog. **Veterinary Pathology Online**, v. 24, n. 3, p. 278-280, 1987.

HU, J. et al. Salt, processed meat and the risk of cancer. **European Journal of cancer prevention**, v. 20, n. 2, p. 132-139, 2011.

JOHNSTON, G. R. et al. Ultrasonographic features of testicular neoplasia in dogs: 16 cases (1980-1988). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 198, n. 10, p. 1779-1784, 1991.

JOHNSTON, G. R. et al. Diagnostic imaging of the male canine reproductive organs. Methods and limitations. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 21, n. 3, p. 553-589, 1991.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Patologia Veterinária: Sistema Genital**. 6 ed. v. 1 , cap. 25. São Paulo: Manole Ltda, 2000. p. 1231 – 1234.

JUNQUEIRA, L. C., CARNEIRO, J. The Male Reproductive System. In: JUNQUEIRA; L. C.; CARNEIRO J. **Basic Histology text & atlas**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A. 2005. p. 418 - 435.

KAWAKAMI, Eiichi et al. Cryptorchidism in the dog: occurrence of cryptorchidism and semen quality in the cryptorchid dog. **Japanese Journal of Veterinary Science (Japan)**, 1984.

KRATZ, C. P.; MAI, Phuong L.; GREENE, Mark H. Familial testicular germ cell tumours. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 24, n. 3, p. 503-513, 2010.

LIAO, A. T. et al. A 12-year retrospective study of canine testicular tumors. **The Journal of veterinary medical science/the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 71, n. 7, p. 919-923, 2009.

LIPOWITZ, A. J. et al. Testicular neoplasms and concomitant clinical changes in the dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 163, n. 12, p. 1364-1368, 1973.

MADEWELL B. R.; THEILEN G. H. Tumors of the genital system. In: MADEWELL, T. **Veterinary Cancer Medicine**. Lea and Febiger:Philadelphia: 1987. pp. 583–600.

MASSERDOTTI, C.; DE LORENZI, D.; GASPAROTTO, L.. Cytologic detection of Call-Exner bodies in Sertoli cell tumors from 2 dogs. **Veterinary clinical pathology**, v. 37, n. 1, p. 112-114, 2008.

MATTEEUWS, D.; COMHAIRE, F. H. Concentrations of oestradiol and testosterone in peripheral and spermatic venous blood of dogs with unilateral cryptorchidism. **Domestic animal endocrinology**, v. 6, n. 3, p. 203-209, 1989.

MCENTEE, M. C. Reproductive oncology. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 17, n. 3, p. 133-149, 2002.

MCGEADY, T. A.; QUINN P. J.; FITZPATRICK, E. S.; RYAN, M. T.; CAHALAN, S. Veterinary Embryology. Oxford:Blackweel Publishing. 2006. 377p.

MCKENDRICK, J. J.; MEAD, G. M.; THEAKER, J. Nonseminomatous germ cell tumor with very high serum human chorionic gonadotropin. **Cancer**, v. 67, n. 3, p. 684-689, 1991.

MEMON, M.; TIBARY, A. Canine and feline cryptorchidism. **Recent advances in small animal reproduction. Ithaca (NY): International Veterinary Information Services**, 2001.

MISCHKE, R. et al. Blood plasma concentrations of oestradiol-17 $\beta$ , testosterone and testosterone/oestradiol ratio in dogs with neoplastic and degenerative testicular diseases. **Research in veterinary science**, v. 73, n. 3, p. 267-272, 2002.

MORGAN, R. V. Blood dyscrasias associated with testicular tumors in the dog. **Journal American Animal Hospital Association**, 1982.

MYRUP, C. et al. Risk of testicular cancer according to birthplace and birth cohort in Denmark. **International Journal of Cancer**, v. 126, n. 1, p. 217-223, 2010.

NASCIMENTO, E.F.; SANTOS, R.L. **Patologia da reprodução dos animais domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1997. 108p.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 1324p.

NØDTVEDT, A. et al. Breed differences in the proportional morbidity of testicular tumours and distribution of histopathologic types in a population-based canine cancer registry. **Veterinary and comparative oncology**, v. 9, n. 1, p. 45-54, 2011.

ORTEGA-PACHECO, A.; AVALOS-BORGES, E. A. Hiperestrogenismo, alopecia y metaplasia escamosa de próstata asociados a un tumor de células de Sertoli en un perro. **Rev Biomed**, v. 11, p. 33-38, 2000.

PAIVA, Carlos Eduardo et al. Tumor de células germinativas de testículo simulando câncer de pâncreas. **Rev Bras Cancerol**, v. 52, n. 3, p. 253-6, 2006.

PATNAIK, A. K.; MOSTOFI, F. K. A clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical study of mixed germ cell-stromal tumors of the testis in 16 dogs. **Veterinary Pathology Online**, v. 30, n. 3, p. 287-295, 1993.

PAURA, D.; MARTINS, C.B.; RIBEIRO, A.P.C.; TONIOLLO, G.H.; VICENTE, W.R.R. Sertolioma em cães – Relato de caso. *Rev. Bras. Med. Vet.*, v. 26, n. 4, p. 173 -176, 2004.

PETERS, M. A. et al. Ageing, testicular tumours and the pituitary-testis axis in dogs. **Journal of endocrinology**, v. 166, n. 1, p. 153-161, 2000.

PETERS, M. A. et al. Spermatogenesis and testicular tumours in ageing dogs. **Journal of reproduction and fertility**, v. 120, n. 2, p. 443-452, 2000.

REIF, J. S.; BRODEY, R. S. The relationship between cryptorchidism and canine testicular neoplasia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 155, n. 12, p. 2005-2010, 1969.

REIF, J. S. et al. A cohort study of canine testicular neoplasia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 175, n. 7, p. 719-723, 1979.

ROSEN, A. et al. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. **European urology**, v. 60, n. 2, p. 374-379, 2011.

SANPERA, N. et al. Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with a Sertoli cell tumour. **Journal of small animal practice**, v. 43, n. 8, p. 365-369, 2002.

SANTOS, R. L. et al. Testicular tumors in dogs: frequency and age distribution. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 52, n. 1, p. 25-26, 2000.

SHERDING, R. G.; WILSON 3RD, G. P.; KOCIBA, G. J. Bone marrow hypoplasia in eight dogs with Sertoli cell tumor. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 178, n. 5, p. 497-501, 1981.

SINCLAIR, A. et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with. **Nature**, v. 346, n. 6281, p. 240-4, 1990.

SLATTER, Douglas H. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. Manole, 1998.

SPUGNINI, E. P.; BARTOLAZZI, A.; RUSLANDER, D. Seminoma with cutaneous metastases in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 36, n. 3, p. 253-256, 2000.

TAKIGUCHI, M. et al. Malignant seminoma with systemic metastases in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, n. 7, p. 360-362, 2001.

TANAKA, YUKICHI et al. Malignant large cell calcifying Sertoli cell tumor with endocrine overactivity. **The Journal of urology**, v. 161, n. 5, p. 1575, 1999.

VON BOMHARD, D.; PUKKAVESA, C.; HAENICHEN, T. The ultrastructure of testicular tumours in the dog: I. Germinal cells and seminomas. **Journal of comparative pathology**, v. 88, n. 1, p. 49-57, 1978.

WEAVER, A. D. Survey with follow-up of 67 dogs with testicular Sertoli cell tumours. **Veterinary Record**, v. 113, n. 5, p. 105-107, 1983.

WELLER, R. E.; PALMER, B. Metastatic seminoma in a dog. **Modern Veterinary Practice**, v. 64, 1983.

YATES, D. et al. Incidence of cryptorchidism in dogs and cats. **Veterinary Record: Journal of the British Veterinary Association**, v. 152, n. 16, 2003.

YOUNG, B.; WOODFORD, P.; O'DOWD, G. **Wheater's functional histology: a text and colour atlas**. Elsevier Health Sciences, 2013.