



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE COM ÁREA
DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS ANIMAIS

THALES PINHEIRO CAVALCANTI BEZERRA

**Hepatopatia linfoplasmocítica necrotizante associada ao hipercortisolismo adrenal-
dependente em um cão – Relato de Caso**

THALES PINHEIRO CAVALCANTI BEZERRA

**Hepatopatia linfoplasmocítica necrotizante associada ao hipercortisolismo adrenal-
dependente em um cão – Relato de Caso**

Trabalho de conclusão de residência
apresentado no Programa de Residência em
Área Profissional de Saúde em Medicina
Veterinária da Universidade Federal Rural do
Semi-Árido como requisito para obtenção do
título de Especialista em Clínica Médica de
Pequenos Animais

Orientador: DVM, MSc., DSc., Klivio Loreno Raulino
Tomaz

MOSSORÓ-RN
2026

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

CC376 Cavalcanti, Thales.

h Hepatopatia linfoplasmocítica necrotizante associada ao hipercortisolismo adrenal-dependente em um cão ? Relato de Caso / Thales Cavalcanti. - 2026. 31 f. : il.

Orientador: Klivio Tomaz.
Monografia (graduação) - Universidade Federal Rural do Semi-árido, Curso de Medicina Veterinária, 2026.

1. Adenoma adrenal. 2. Cirrose. 3. Ciclosporina. 4. Cortisol. 5. Hepatite linfoplasmocítica. I. Tomaz, Klivio , orient. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade com AACR2 e os dados fornecidos pelo) autor(a).

Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

THALES PINHEIRO CAVALCANTI BEZERRA

**Hepatopatia linfoplasmocítica necrotizante associada ao hipercortisolismo adrenal-
dependente em um cão – Relato de Caso**

Trabalho de conclusão de residência
apresentado no Programa de Residência em
Área Profissional de Saúde em Medicina
Veterinária da Universidade Federal Rural do
Semi-Árido como requisito para obtenção do
título de Especialista em Clínica Médica de
Pequenos Animais

Orientador: DVM, MSc., DSc., Klivio Loreno Raulino
Tomaz

Defendida em: 12/02/2026

BANCA EXAMINADORA

DVM, MSc., DSc., Klivio Loreno Raulino Tomaz (UFERSA)
Presidente

DVM, MSc., DSc., José Artur Brilhante Bezerra (UFCEG)
Membro Examinador

DVM, Esp., Francisca Mônica Couras Dias (UFPB)
Membro Examinador

RESUMO

O hipercortisolismo (HAC) canino é uma endocrinopatia comum que frequentemente resulta em hepatopatia vacuolar devido ao acúmulo excessivo de glicogênio. Contudo, a coexistência de hepatopatias inflamatórias primárias pode ser mascarada pelos sinais clínicos e laboratoriais do HAC. O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de uma cadela, raça Poodle, diagnosticada com adenoma de adrenal e hepatite crônica linfoplasmocítica necrotizante. A paciente apresentava sinais clássicos de HAC, mas a progressão para icterícia e a refratariedade da colestase indicaram uma injúria parenquimatosa independente. O diagnóstico definitivo foi obtido através de necropsia e histopatologia, que revelaram cirrose hepática terminal e hepatite crônica linfoplasmocítica. A discussão aborda o paradoxo do cortisol endógeno como imunossupressor insuficiente e a necessidade de estratégias terapêuticas "poupadoras de esteroides", como a ciclosporina, quando a inflamação imunomediada coexiste com o HAC. Conclui-se que a biópsia hepática precoce é vital em pacientes com diagnóstico de HAC com marcadores de lesão hepática persistentes para evitar a progressão para estágios irreversíveis.

Palavras-chave: Adenoma adrenal, Cirrose, Ciclosporina, Cortisol, Hepatite linfoplasmocítica.

ABSTRACT

Canine hypercortisolism (HAC) is a common endocrinopathy that frequently results in vacuolar hepatopathy due to excessive glycogen accumulation. However, the coexistence of primary inflammatory liver diseases can be masked by the clinical and laboratory signs of HAC. The objective of this study was to report the case of a female Poodle diagnosed with an adrenal adenoma and chronic lymphoplasmacytic necrotizing hepatitis. The patient presented with classic signs of HAC, but the progression to icterus and refractory cholestasis indicated independent parenchymal injury. The definitive diagnosis was obtained through necropsy and histopathology, which revealed end-stage hepatic cirrhosis and chronic lymphoplasmacytic hepatitis. The discussion addresses the paradox of endogenous cortisol as an insufficient immunosuppressant and the need for "steroid-sparing" therapeutic strategies, such as cyclosporine, when immune-mediated inflammation coexists with HAC. It is concluded that early liver biopsy is vital in patients diagnosed with HAC who exhibit persistent markers of hepatic injury to prevent progression to irreversible stages.

Keywords: Adrenal adenoma, Cirrhosis, Cyclosporine, Cortisol, Lymphoplasmacytic hepatitis.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Avaliação física das mucosas ictéricas ocular, oral e vaginal da paciente..... 12
- Figura 2 – Avaliação física da paciente. A – abdômen pendular (seta vermelha); B – atrofia cutânea (seta verde) e telangiectasia em região abdominal ventral (seta amarela) 13
- Figura 3 – Achados ultrassonográficos abdominais. (A) parênquima hepático apresentando ecogenicidade aumentada, ecotextura heterogênea e bordas abauladas. (B) Detalhe de região anecoica focal em lobo hepático direito (0,81 x 0,68 cm), compatível com cisto ou processo degenerativo. (C) Glândula adrenal esquerda apresentando adrenomegalia (2,10 x 0,66 x 0,75 cm), com manutenção da arquitetura e contornos regulares. (D) Glândula adrenal direita também com dimensões aumentadas (2,08 x 0,68 x 0,53), configurando um quadro de hiperplasia bilateral simétrica..... 15
- Figura 4 – Valores de cortisol detectados ao início (0 h) e às 8 h após a administração da dexametasona por ocasião do teste de supressão aplicado à paciente..... 17
- Figura 5 – Fotomicrografias de cortes histológicos de fígado em aumento de 40x, corado por Hematoxilina-Eosina. (A, B e C) Infiltrado inflamatório multifocal e coalescente no parênquima constituído de linfócitos e plasmócitos. Discreta degeneração vacuolar de hepatócitos associados a focos de necrose. (D) Discreta proliferação de tecido conjuntivo, predominantemente periportal, hiperplasia dos ductos biliares, bilestase, hemorragia e congestão vascular..... 19
- Figura 6 – Achados macroscópicos do sistema hepático da paciente. Fígado difusamente diminuído, com bordos arredondados, evidenciação do padrão lobular e áreas mais escuras interpostas por áreas amareladas..... 20
- Figura 7 – Achados anatomopatológicos da paciente. (A) Glândulas adrenais aumentadas. (B) Adrenal esquerda, secção longitudinal. Área nodular focal, protusa e amarelada, medindo 0,7cm de diâmetro, estendendo-se a partir da região cortical em direção à medula compatível com hiperplasia cortical nodular. (C)

Adrenal direita, secção longitudinal. Massa irregular, firme e amarelada substituindo e obliterando o parênquima glandular córtico-medular compatível com adenoma cortical funcional de zona fasciculada..... 21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Alterações	hematobioquímicas	observadas	na	
		paciente.....				16
Tabela 2	–	Alterações	bioquímicas	observadas	na	urinálise da
		paciente.....				21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAHA	American Animal Hospital Association
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
FA	Fosfatase alcalina (FA),
GGT	Gama glutamiltransferase
HAC	Hipercortisolismo
NPC1L1	Proteína Niemann-Pick C1-Like 1
PCR Real Time	Painel molecular por reação em cadeia da polimerase em tempo real
SAMe	S-adenosilmetionina
WSAVA	World Small Animal Veterinary Association

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	RELATO DE CASO	12
3	DISCUSSÃO	23
4	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

A complexidade funcional do parênquima hepático, responsável por integrar vias metabólicas vitais que abrangem desde a síntese de proteínas e fatores de coagulação até à modulação da homeostase energética e desintoxicação de metabólitos sistêmicos, confere ao órgão uma elevada suscetibilidade a injúrias multivariadas. Essa centralidade metabólica implica que qualquer processo inflamatório ou degenerativo persistente comprometa não apenas a função excretora biliar e a produção de albumina, mas toda a estabilidade bioquímica do organismo animal, tornando o reconhecimento precoce das lesões hepatocelulares um fator determinante para a sobrevivência do paciente (Nagy et al., 2018).

As hepatopatias crônicas em cães compreendem um grupo heterogêneo de desordens inflamatórias e necrotizante, caracterizadas histologicamente por infiltrado inflamatório persistente, apoptose ou necrose hepatocelular e fibrose variável (Webster et al., 2019). Embora historicamente a maioria desses casos tenha sido classificada como de etiologia idiopática, avanços recentes indicam que a hepatite crônica imunomediada é, provavelmente, a causa primária mais comum da doença na espécie canina (Ullal; Shropshire, 2025).

Esse processo é desencadeado por uma resposta autoimune contra epítomos específicos nos hepatócitos, resultando em um ciclo progressivo de morte celular e remodelamento fibrótico (Bexfield, 2017). Assim, o termo idiopático tem sido substituído pela suspeita imunomediada, especialmente diante da resposta favorável a protocolos imunossupressores na ausência de outros agentes identificáveis, como acúmulo de cobre ou patógenos infecciosos (Sterczer et al., 2001; Watson, 2004). O diagnóstico definitivo permanece dependente da análise histopatológica rigorosa, seguindo os critérios de padronização da *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) (Bexfield, 2017).

No contexto das endocrinopatias, o hipercortisolismo (HAC), particularmente o adrenal dependente, impõe um desafio diagnóstico adicional devido à sua marcante influência no parênquima hepático. A exposição crônica a níveis elevados de cortisol induz a hepatopatia vacuolar, caracterizada pelo acúmulo excessivo de glicogênio nos hepatócitos (Sepesy et al., 2006). Embora a hepatopatia vacuolar seja frequentemente considerada uma alteração adaptativa e reversível, evidências sugerem que o distúrbio metabólico e o

estresse oxidativo associados ao excesso de glicocorticoides podem exacerbar a fragilidade hepatocelular (Behrend et al., 2013; Sepesy et al., 2006).

As manifestações clínicas de cães com hepatopatia crônica e HAC concomitante são frequentemente inespecíficas, incluindo poliúria, polidipsia, polifagia, alopecia, alterações cutâneas e distensão abdominal, o que pode mascarar a progressão da injúria hepática (Bugbee et al., 2023). Laboratorialmente, a elevação acentuada da fosfatase alcalina (FA) é característica, porém a distinção entre a isoenzima induzida por corticoide e a colestática exige correlação clínica e histológica rigorosa (Webster et al., 2019). O tratamento fundamenta-se no controle da causa primária, neste caso a abordagem do tumor adrenal, associado ao suporte hepatoprotetor com antioxidantes, como a s-adenosilmetionina (SAME), e manejo dietético (Favier, 2009).

O prognóstico da hepatopatia crônica associada ao HAC é variável e fortemente influenciado pela gravidade da necrose e presença de hipertensão portal, sendo reservado nos casos onde a inflamação linfoplasmocítica evolui para fibrose ou cirrose (Bexfield, 2017; Shih et al., 2007). Considerando-se a escassez de descrições detalhadas sobre padrões necrotizantes em consonância às endocrinopatias de adrenais, objetivou-se relatar o caso de um cão doméstico diagnosticado com hepatopatia linfoplasmocítica necrotizante associada ao HAC adrenal-dependente.

2 RELATO DE CASO

Foi atendida no Hospital Veterinário (HOVET-UFERSA) uma fêmea canina da raça poodle standard, de 13 anos de idade, castrada, com peso corporal de 6,2 kg. A queixa principal relatada pela tutora consistia em hiporexia progressiva com evolução de aproximadamente 2 meses. No histórico clínico pregresso, a paciente foi submetida à triagem para hemoparasitoses mediante ensaio imunoenzimático (SNAP 4Dx Plus, IDEXX Laboratories), apresentando reatividade para *Ehrlichia spp.* e *Anaplasma spp.*, tendo realizado tratamento com doxiciclina. Previamente à consulta, exames hematológicos anteriores demonstraram elevações significativas nas atividades séricas de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA), sendo instituída terapia suporte com s-adenosilmetionina (SAME) e silimarina.

No momento do atendimento, a tutora referiu o agravamento do quadro clínico, caracterizado por apatia, anorexia, adipsia, alopecia e perda de peso progressiva. Além disso, foram relatados tremores noturnos, episódios esporádicos de vômito bilioso, urina com coloração alaranjada, além da persistência de poliúria, polidipsia e distensão abdominal.

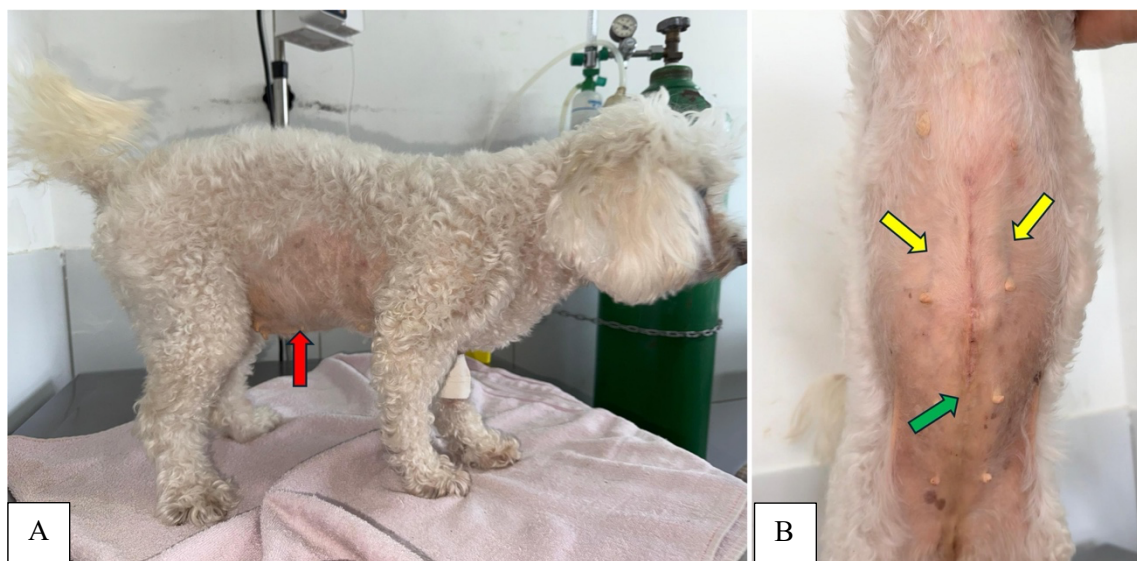
Ao exame físico, a paciente apresentava estado geral regular e parâmetros fisiológicos dentro da normalidade para espécie. No entanto, observou-se a presença de mucosas ocular, oral, vaginal nitidamente ictéricas, conforme ilustrado na figura 1.

Figura 1. Avaliação física das mucosas ictéricas ocular, oral e vaginal da paciente.



A avaliação abdominal revelou algia abdominal à palpação, abdômen pendular, atrofia cutânea e telangiectasia (Figura 2). Diante da resenha, do histórico clínico e das manifestações físicas observadas, suspeitou-se de uma hepatopatia de origem infecciosa, metabólica, endócrina ou neoplásica. Considerando a complexidade desse quadro e a falha na resposta ao tratamento suporte instituído anteriormente, a paciente foi submetida a uma investigação diagnóstica abrangente.

Figura 2. Avaliação física da paciente. A – abdômen pendular (seta vermelha); B – atrofia cutânea (seta verde) e telangiectasia em região abdominal ventral (seta amarela).



Fonte: acervo pessoal

A conduta laboratorial inicial consistiu na triagem hematológica e bioquímica sistêmica. O perfil renal foi avaliado por meio das concentrações de ureia e creatinina, enquanto o perfil metabólico incluiu a mensuração de glicose, colesterol total e triglicerídeos. A avaliação da função e integridade hepatobiliar compreendeu as atividades séricas das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamilttransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA), além da quantificação de bilirrubinas (total e frações), proteinograma e urinálise.

Adicionalmente, realizaram-se ultrassonografia abdominal, ecocardiograma e painel molecular por reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR Real Time) para hemoparasitoses (*Leishmania spp.*, *Mycoplasma haemocanis*, *Rangelia spp.*, *Hepatozoon*

spp., *Ehrlichia spp.*, *Babesia spp.*, *Anaplasma spp.* e *Dirofilaria immitis*).

O protocolo terapêutico inicial instituído visou o suporte hepático e controle da colestase, sendo prescritos SAMe (20 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas), vitamina E (10 UI/kg, por via oral, a cada 24 horas) e ácido ursodesoxicólico (10 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas), associados ao controle da dor com tramadol (2 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas).

Conforme demonstrado na tabela 1, o hemograma não apresentou alterações significativas nas séries eritrocitária e leucocitária, contudo, observou-se uma trombocitose severa e plasma ictérico. O perfil bioquímico evidenciou hipoalbuminemia e elevação acentuada das atividades séricas de ALT, AST, GGT e, predominantemente, da FA, indicando lesão hepatocelular e colestase. A mensuração de bilirrubinas confirmou um quadro de hiperbilirrubinemia total acentuada, com predominância da fração direta, corroborando a icterícia clínica e o estado ictérico do soro. Além disso, observou-se hipercolesterolemia, achados frequentes em hepatopatias crônicas e distúrbios endócrinos.

Tabela 1. Alterações hematobioquímicas observadas na paciente.

Parâmetros	Valores Mensurados	Valores de Referência
Plaquetas	912 mil/mm ³	180 – 500 mil/mm ³
Alanina aminotransferase - ALT	677 U/L	21 – 73 U/L
Aspartato aminotransferase - AST	123 U/L	21 – 45 U/L
Gama glutamiltransferase - GGT	50,98 U/L	1,2 – 10 U/L
Fosfatase alcalina - FA	991 U/L	9,4 – 249 U/L
Albumina	2,0 g/dL	2,4 – 3,3 g/dL
Bilirrubina total	4,65 mg/dL	0,1 -0,3 mg/dL
Bilirrubina direta	4,23 mg/dL	0,06 – 0,12 mg/dL
Colesterol	469 mg/dL	125 – 300 mg/dL

Fonte: acervo pessoal

A urinálise demonstrou hipostenúria persistente, com densidade urinária ligeiramente abaixo do limite inferior da normalidade, achado frequentemente associado à poliúria compensatória do HAC. Além disso, a sedimentoscopia revelou a presença de cilindros granulosos, sugerindo injúria tubular ativa, e cristais de fosfato triplo, possivelmente secundários à alteração de pH ou estase urinária, conforme detalhado na tabela 2.

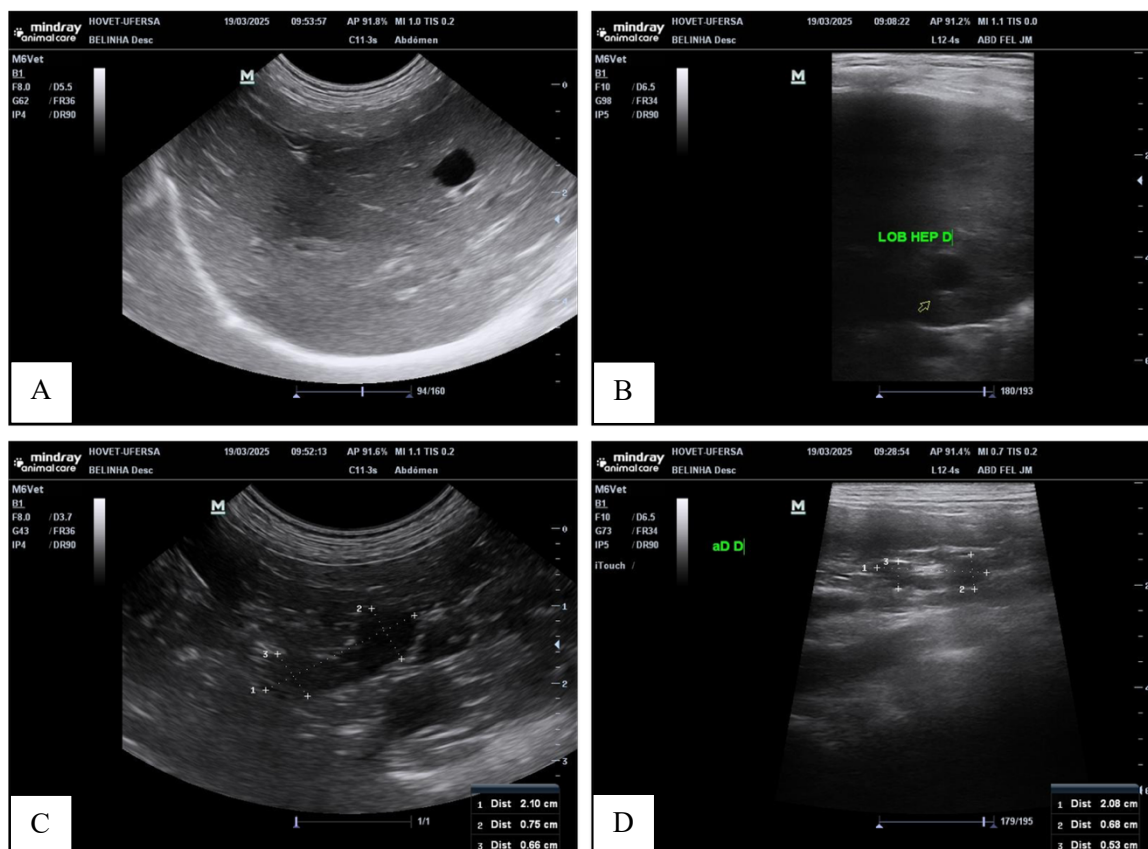
Tabela 2. Alterações bioquímicas observadas na urinálise da paciente.

Parâmetros	Valores Mensurados	Valores de Referência
Densidade	1.014	1.020 – 1.045
Cilindros	Granulosos (0-1 p/c)	Ausente
Cristais	Fosfato (+)	Ausente

Fonte: acervo pessoal

A ultrassonografia abdominal evidenciou hepatomegalia acentuada, com contornos discretamente irregulares, bordas abauladas e parênquima apresentando ecogenicidade aumentada e ecotextura heterogênea. Observou-se a presença de uma região anecoica focal em lobo hepático direito, sem evidência de fluxo ao mapeamento doppler, sugerindo a presença de cisto ou processo degenerativo. As glândulas adrenais apresentaram-se hipoeóicas e com dimensões aumentadas de forma bilateral e simétrica, mantendo contornos regulares, ecogenicidade e ecotextura habituais (figura 3). Tais achados sonográficos corroboraram a suspeita de hepatopatia difusa e adrenomegalia bilateral compatível com endocrinopatia.

Figura 3. Achados ultrassonográficos abdominais. (A) parênquima hepático apresentando ecogenicidade aumentada, ecotextura heterogênea e bordas abauladas. (B) Detalhe de região anecoica focal em lobo hepático direito (0,81 x 0,68 cm), compatível com cisto ou processo degenerativo. (C) Glândula adrenal esquerda apresentando adrenomegalia (2,10 x 0,66 x 0,75 cm), com manutenção da arquitetura e contornos regulares. (D) Glândula adrenal direita também com dimensões aumentadas (2,08 x 0,68 x 0,53), configurando um quadro de hiperplasia bilateral simétrica.



Fonte: acervo pessoal

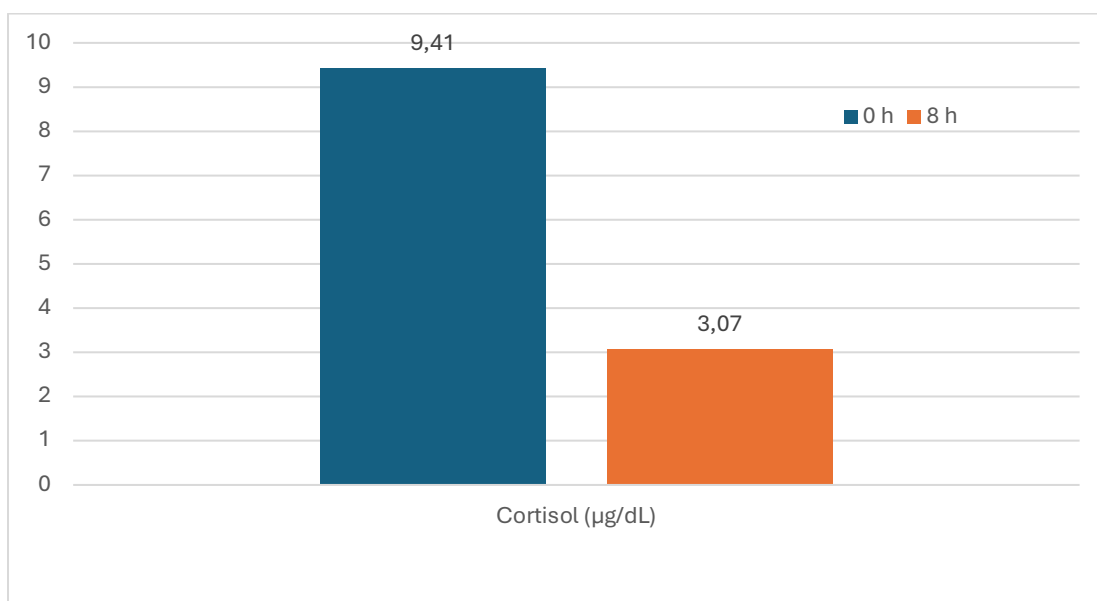
O painel molecular para hemoparasitoses por meio da técnica de PCR Real Time qualitativa resultou negativo para todos os agentes pesquisados, permitindo descartar infecções ativas por esses patógenos. O ecodopplercardiograma demonstrou relaxamento anormal do ventrículo esquerdo e refluxo valvar mitral leve sem repercussão hemodinâmica, alterações compatíveis com a senilidade da paciente.

Para a investigação da suspeita de HAC, realizou-se o teste de supressão com baixa dose de dexametasona, conforme as diretrizes do consenso do ACVIM (Behrend et al., 2013). O protocolo consistiu na colheita de sangue para mensuração do cortisol basal (T0) por radioimunoensaio, seguida da administração intravenosa de 0,01 mg/kg de fosfato dissódico de dexametasona, com nova colheita após 8 horas (T8). Fundamentado no feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o diagnóstico é confirmado pela falha na supressão do cortisol sérico em T8 mantendo-se acima do ponto de corte ($> 1,4 \mu\text{g/dL}$) (Behrend et al., 2013; Bugbee et al., 2023).

Como resultado do teste, o cortisol basal da paciente apresentou-se elevado ($9,41 \mu\text{g/dL}$) e, após oito horas da administração do glicocorticoide, a sua concentração sérica ($3,07$

µg/dL) manteve-se significativamente acima do ponto de corte para supressão, conforme ilustrado na figura 4. A ausência de supressão adequada confirmou o diagnóstico de HAC espontâneo, o qual, associado aos achados de imagem e laboratoriais, direcionou o caso para uma hepatopatia vacuolar secundária ao HAC.

Figura 4. Valores de cortisol detectados ao início (0 h) e às 8 h após a administração da dexametasona por ocasião do teste de supressão aplicado à paciente.



Fonte: acervo pessoal

Com base na confirmação diagnóstica e na severidade das alterações metabólicas observadas, instituiu-se a terapia específica voltada ao controle da endocrinopatia e da dislipidemia. O protocolo incluiu a administração de trilostano (1 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, administrado junto ao alimento) e ezetimiba (0,015 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas), mantendo-se o suporte hepatoprotetor previamente estabelecido.

Após a introdução da terapia específica para o HAC, a paciente apresentou uma evolução clínica ambígua. Por um lado, observou-se melhora significativa da vitalidade e do apetite, com a resolução completa da poliúria e da polidipsia anteriormente relatadas. Por outro lado, a resposta laboratorial e os sinais de colestase mostraram-se insatisfatórios, caracterizados pela persistência da icterícia e aumento das enzimas do sistema hepatobiliar.

Diante da refratariedade dos marcadores de lesão hepatobiliar ao tratamento clínico instituído e da necessidade de maiores elucidações sobre a natureza da lesão parenquimatosa, uma vez que o controle endócrino não foi suficiente para reverter o quadro colestático, optou-se pela realização de biópsia hepática para análise histopatológica.

No entanto, como protocolo pré-operatório do procedimento de biópsia hepática, realizou-se a avaliação do perfil de coagulação para mitigar riscos hemorrágicos durante a intervenção. O coagulograma demonstrou tempo de protrombina de 6,3 segundos e tempo de tromboplastina parcial ativada de 14,9 segundos, valores que se mantiveram dentro dos limites de normalidade para a espécie canina, apesar da presença de plasma nitidamente icterico. A dosagem de fibrinogênio revelou concentração de 400 mg/dL, situando-se no limite superior de referência. Como medida preventiva contra complicações hemorrágicas transoperatórias, administrou-se vitamina K na dose de 1 mg/kg, por via subcutânea, a cada 12 horas, durante os dois dias antecedentes ao procedimento.

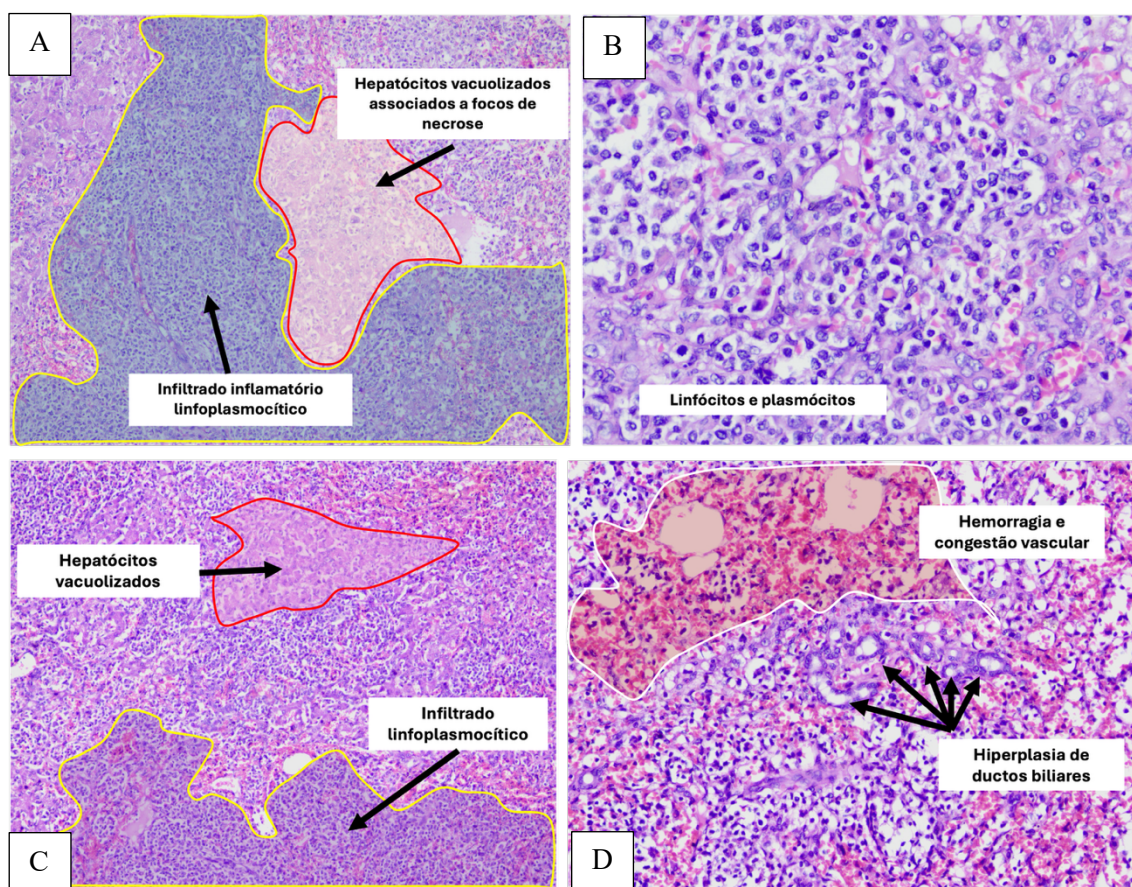
A técnica de obtenção dos fragmentos hepáticos fundamentou-se nas diretrizes do consenso do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) (Webster et al., 2019). Por meio de procedimento cirúrgico, foram colhidas cinco amostras de parênquima provenientes de dois lobos hepáticos distintos, evitando-se as bordas do órgão e áreas com evidência macroscópica de fibrose para garantir a representatividade da carga de cobre e da integridade da arquitetura tecidual. Os fragmentos foram distribuídos para diferentes análises diagnósticas: três amostras foram destinadas ao exame histopatológico, acondicionadas em formol a 10%, uma amostra foi encaminhada para cultura bacteriana aeróbia e anaeróbia em *swab* com meio Stuart, e o fragmento de maior volume foi submetido ao congelamento para análise quantitativa de cobre.

Após a intervenção, a paciente permaneceu sob monitoramento intensivo de parâmetros vitais, incluindo frequência cardíaca, qualidade do pulso, coloração de mucosas e pressão arterial, avaliados a cada duas horas durante as primeiras seis horas pós-operatórias. O protocolo intensivista incluiu a verificação de instabilidade hemodinâmica ou reduções clinicamente relevantes no hematócrito, não sendo observadas evidências de hemorragia pós-biópsia durante o período de internação.

A análise histopatológica dos fragmentos colhidos dos lobos caudado, esquerdo e direito revelou alterações estruturais profundas e multivariadas. Observou-se acentuada

distensão de hepatócitos por material citoplasmático granular e vacuolizado, achado compatível com a degeneração vacuolar por acúmulo de glicogênio severa induzida pelo HAC. De forma concomitante, identificou-se um infiltrado inflamatório mononuclear denso, composto predominantemente por linfócitos e plasmócitos, localizado em regiões portais e periportais. Este infiltrado caracterizou-se pela presença de hepatite de interface, com o avanço das células inflamatórias para além da placa limitante, associado a focos de necrose hepatocelular individual e em grupo, além de intensa proliferação de ductos biliares (Figura 5).

Figura 5. Fotomicrografias de cortes histológicos de fígado em aumento de 40x, corado por Hematoxilina-Eosina. (A, B e C) Infiltrado inflamatório multifocal e coalescente no parênquima constituído de linfócitos e plasmócitos. Discreta degeneração vacuolar de hepatócitos associados a focos de necrose. (D) Discreta proliferação de tecido conjuntivo, predominantemente periportal, hiperplasia dos ductos biliares, bilestase, hemorragia e congestão vascular.



Fonte: acervo pessoal

Somado a isso, não houve marcação na coloração especial de rodanina, confirmando a ausência de acúmulo patológico de cobre no parênquima hepático. Este resultado reforça a natureza imunomediada e metabólica da hepatopatia. Quanto aos aspectos microbiológicos, o exame de cultura de bactérias aeróbias e anaeróbias realizado com amostras de parênquima dos lobos direito e esquerdo não apresentou crescimento bacteriano após o período de incubação, corroborando a ausência de agentes infecciosos.

A integração desses achados permitiu estabelecer o diagnóstico definitivo de hepatite linfoplasmocítica necrotizante severa associada à hepatopatia vacuolar. A presença da hepatite de interface confirma a natureza imunomediada do processo inflamatório, o qual se desenvolveu de forma paralela e independente da lesão vacuolar esteroideal causada pelo HAC.

Apesar da elucidação diagnóstica e do suporte terapêutico, a paciente apresentou progressão da insuficiência hepática, vindo a óbito. À necropsia, confirmou-se o estado de icterícia generalizada e acentuada caquexia. O fígado apresentava-se com volume reduzido, coloração amarelada e superfície intensamente irregular, com parênquima de consistência firme e áreas de retração cicatricial, características de um estágio terminal de cirrose hepática (Figura 6).

Figura 6. Achados macroscópicos do sistema hepático da paciente. Fígado difusamente diminuído, com bordos arredondados, evidenciação do padrão lobular e áreas mais escuras interpostas por áreas amareladas.



Fonte: acervo pessoal

As glândulas adrenais exibiam aumento de volume bilateral, com a presença de massas nodulares amareladas e firmes, medindo até 0,7 cm de diâmetro na adrenal esquerda, enquanto a adrenal direita apresentava uma massa irregular que obliterava o parênquima glandular, achados compatíveis com adenomas corticais (Figura 7).

Figura 7. Achados anatomopatológicos da paciente. (A) Glândulas adrenais aumentadas. (B) Adrenal esquerda, secção longitudinal. Área nodular focal, protusa e amarelada, medindo 0,7cm de diâmetro, estendendo-se a partir da região cortical em direção à medula compatível com hiperplasia cortical nodular. (C) Adrenal direita, secção longitudinal. Massa irregular, firme e amarelada substituindo e obliterando o parênquima glandular córtico-medular compatível com adenoma cortical funcional de zona fasciculada.



Fonte: acervo pessoal

Além das alterações hepatobiliares e endócrinas, a avaliação macroscópica revelou a presença de líquido livre abdominal de aspecto translúcido (ascite) e edema pulmonar discreto, indicativos de falência orgânica multissistêmica e hipertensão portal secundária à fibrose hepática severa. O exame histopatológico *post mortem* ratificou o diagnóstico anterior de hepatite linfoplasmocítica necrotizante crônica em estágio terminal, associada à hepatopatia esteroideal e à ausência de agentes infecciosos. A magnitude das lesões degenerativas e inflamatórias observadas na necropsia evidenciou que a reserva funcional hepática da paciente já se encontrava exaurida no momento do diagnóstico, culminando na irreversibilidade do quadro clínico.

3 DISCUSSÃO

O diagnóstico de hepatopatias crônicas em cães com endocrinopatias concomitante representa um desafio clínico substancial, uma vez que as manifestações clínicas e laboratoriais de ambas as condições frequentemente se sobrepõem. Na paciente deste relato, a presença de poliúria, polidipsia, distensão abdominal, atrofia cutânea e telangiectasia direcionou a suspeita inicial para o HAC, achados que são amplamente descritos como sinais clássicos da exposição crônica aos glicocorticoides (Behrend et al., 2013; Bugbee et al., 2023). No entanto, a ocorrência de hiporexia e icterícia clínica, confirmada pela hiperbilirrubinemia direta, indicava uma injúria parenquimatosa que excedia as alterações adaptativas da hepatopatia vacuolar esteroideal.

A caracterização histopatológica das amostras hepáticas da paciente revelou a coexistência de dois processos distintos: uma hepatopatia vacuolar severa e uma hepatite linfoplasmocítica necrotizante ativa. O achado fundamental que define a natureza imunomediada da inflamação neste caso é a presença de hepatite de interface. Conforme estabelecido WSAVA e reforçado por Ullal e Shropshire (2025), a hepatite de interface é definida pela extensão do infiltrado inflamatório mononuclear (linfócitos e plasmócitos) para além da placa limitante, infiltrando o parênquima periportal e resultando em necrose focal ou em grupo de hepatócitos.

Este padrão inflamatório diferencia-se da reação inespecífica comumente observada em fígados com degeneração vacuolar. Embora o HAC, seja ele iatrogênico ou espontâneo, induza alterações estruturais significativas através do acúmulo de glicogênio resultando em hepatócitos tumefeitos com citoplasma vacuolizado (Sepesy et al., 2006), ele não é tipicamente um indutor de hepatite de interface.

A presença de necrose hepatocelular individual e em grupos na paciente evidencia um ataque citotóxico mediado por linfócitos T CD8⁺ e células Natural Killer. Esse achado histopatológico caracteriza um mecanismo autoimune, no qual essas células efetoras reconhecem antígenos de superfície nos hepatócitos, desencadeando a liberação de perforinas e granzimas que culminam na apoptose e necrose tecidual. Tal processo inflamatório ocorre de forma autônoma, independentemente da hepatopatia vacuolar e das alterações metabólicas secundárias ao adenoma de adrenal, confirmando a coexistência de uma hepatite crônica imunomediada ativa (Bexfield, 2017; Ullal e

Shropshire, 2025).

Além disso, a proliferação dos ductos biliares observada no laudo histopatológico é um marcador de cronicidade e de uma tentativa de regeneração frente à injúria persistente. Como descrito por Kanemoto et al. (2013) em estudos com Cocker Spaniels, a progressão da hepatite crônica envolve uma cascata de eventos onde a inflamação portal estimula a ativação de células estreladas hepáticas, culminando na deposição de matriz extracelular. No caso da paciente, a severidade da necrose e a presença de áreas de retração cicatricial confirmadas na necropsia evidenciam que a agressão imunomediada foi o principal motivo da progressão para a cirrose terminal, ultrapassando a capacidade regenerativa do órgão, mesmo sob o suporte de antioxidantes.

Um ponto de debate fundamental reside no papel paradoxal do HAC endógeno como um potencial agente imunossupressor para a hepatopatia crônica imunomediada concomitante. Embora elevados níveis circulantes de cortisol exerçam, teoricamente, um efeito inibitório sobre a linhagem linfocitária (Behrend et al., 2013), a progressão da paciente para um estágio de cirrose terminal sugere que a magnitude da agressão imunomediada superou o limiar de imunomodulação endócrina. Ademais, a hepatopatia vacuolar induzida pelo próprio excesso de cortisol pode ter exacerbado a fragilidade hepatocelular através do estresse oxidativo (Sepesy et al., 2006), tornando o parênquima mais suscetível à necrose, independentemente da imunossupressão sistêmica.

A determinação da etiologia em hepatopatias crônicas caninas exige uma abordagem sistemática de exclusão, uma vez que o padrão histológico linfoplasmocítico pode ser o desfecho comum de diferentes insultos. Na paciente deste relato, a negatividade no PCR Real Time para agentes como *Leishmania spp.*, *Ehrlichia spp.*, *Anaplasma spp.* e *Leptospira spp.* foi determinante. Embora a paciente tivesse histórico de reatividade sorológica prévia para *Ehrlichia canis*, a ausência de material genético circulante no momento da crise hepática permitiu descartar uma infecção ativa como gatilho para a necrose hepatocelular, diferenciando o quadro de hepatites infecciosas descritas por Banyard et al. (2021).

Ademais, a investigação microbiológica dos fragmentos hepáticos coletados por biópsia cirúrgica, que não revelou crescimento bacteriano em meios aeróbios e anaeróbios, foi fundamental para excluir a hepatite bacteriana. Conforme o consenso da ACVIM (Webster et al., 2019), a cultura de tecido hepático ou bile é o padrão-ouro para descartar componentes infecciosos ascendentes do trato gastrointestinal. No caso em questão, a

ausência de microrganismos das amostras reforça que o infiltrado inflamatório observado no histopatológico possuía natureza estritamente estéril e, portanto, compatível com um processo imunomediado primário (Ullal e Shropshire, 2025).

Outro ponto crítico na discussão etiológica foi a ausência de acúmulo patológico de cobre, confirmada pela negatividade na coloração especial de rodanina. O acúmulo de cobre, seja por defeito genético de excreção ou por colestase crônica, é uma das causas mais prevalentes de hepatopatia crônica em cães e um importante indutor de estresse oxidativo e necrose (Favier, 2009; Webster et al., 2019). Ao excluir o depósito mineral, o diagnóstico de hepatite linfoplasmocítica necrotizante imunomediada ganha robustez, alinhando-se aos critérios de exclusão necessários para a caracterização de doença hepática autoimune em cães (Bexfield, 2017; Kanemoto et al., 2013).

O manejo terapêutico da paciente exigiu uma abordagem multimodal para lidar com a sobreposição de distúrbios metabólicos e inflamatórios. A instituição do trilostano, na dose de 1 mg/kg, foi fundamental para o controle do HAC, resultando na melhora subjetiva da vitalidade e na resolução da poliúria e polidipsia. Conforme as diretrizes da American Animal Hospital Association (AAHA) (Bugbee et al., 2023), o trilostano é o fármaco de escolha para o HAC adrenal-dependente, agindo na inibição da enzima 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase. No entanto, em casos de hepatite crônica concomitante, a resposta clínica pode ser mascarada pela gravidade da falência hepática, como observado na persistência da icterícia nesta paciente (Behrend et al., 2013).

Um aspecto singular do caso foi a severidade da hipercolesterolemia, que motivou o uso da ezetimiba. A dislipidemia é um achado frequente no HAC devido à estimulação da lipólise e resistência insulínica, mas níveis tão elevados podem agravar a vacuolização dos hepatócitos e induzir estresse oxidativo sistêmico (Oda et al., 2024). A ezetimiba atua na inibição da proteína Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) reduzindo a absorção intestinal de colesterol. O uso deste fármaco em cães com HAC tem demonstrado eficácia na redução das frações lipídicas (Oda et al., 2024), contudo, na paciente deste relato, a magnitude do comprometimento biliar (colestase) e a lesão de interface sugerem que o fígado já havia atingido um ponto de insuficiência funcional irreversível.

No manejo de pacientes que apresentam a coexistência de HAC e hepatopatia crônica imunomediada, o clínico enfrenta um desafio terapêutico complexo, uma vez que o excesso de cortisol endógeno, apesar de seu potencial imunossupressor teórico, não foi capaz de impedir a progressão da inflamação até o estágio de cirrose. Para abordar essa

hepatopatia de forma direta, a prioridade absoluta reside no controle rigoroso do HAC mediante a estabilização com trilostano. Esse passo é fundamental para reduzir a glicogênese hepática e a vacuolização celular, que agravam a tumefação dos hepatócitos e a colestase, permitindo diferenciar a lesão inflamatória real dos efeitos deletérios do hormônio.

Diante da contraindicação do uso de prednisolona, que exacerbaria o quadro de Cushing, a estratégia farmacológica deve focar na substituição por imunossupressores "poupadores de esteroides". A literatura moderna, com destaque para as diretrizes de Ullal & Shropshire (2025), aponta a ciclosporina (5 a 10 mg/kg BID) como o agente de eleição por não induzir vacuolização hepática, sendo o micofenolato de mofetila uma alternativa secundária ainda em estudo. Complementarmente, torna-se indispensável um suporte antifibrótico e antioxidante agressivo para retardar a progressão da fibrose, utilizando s-SAMe para reposição de glutatona, ácido ursodesoxicólico para modulação do fluxo biliar e vitamina E como protetor de membrana, garantindo uma abordagem multimodal que minimize a agressão ao parênquima remanescente.

A progressão para o óbito após o diagnóstico, confirmada pela necropsia como cirrose hepática terminal, destaca o prognóstico reservado de hepatopatia linfoplasmocítica que evolui com hepatite de interface e icterícia. De acordo com Kanemoto et al. (2011), a expressão de genes pró-fibróticos aumenta significativamente em cães com falência hepática e icterícia, indicando que a arquitetura do órgão sofre uma remodelação cicatricial irreversível. A presença de ascite e adenomas de adrenais na necropsia ratificam que a paciente sofria de uma exaustão funcional multissistêmica. A irreversibilidade do quadro, mesmo após o controle parcial do cortisol, reforça a tese de que a hepatopatia crônica imunomediada atuou como o principal fator determinante da letalidade, superando a capacidade regenerativa descrita em quadros de hepatopatia vacuolar pura (Sepesy et al., 2006; Favier, 2009).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente relato evidencia a complexidade do manejo clínico em pacientes caninos acometidos simultaneamente por HAC e hepatopatia crônica. A coexistência do adenoma de adrenal com a hepatopatia linfoplasmocítica necrotizante criou um cenário de desafio diagnóstico, onde os sinais clássicos da endocrinopatia mascararam a progressão de uma injúria parenquimatosa inflamatória severa. A icterícia clínica e a refratariedade da colestase ao tratamento hormonal foram os indicadores determinantes de que a lesão hepática possuía uma etiologia independente e primária.

A investigação diagnóstica rigorosa, fundamentada na exclusão de agentes infecciosos e no uso da biópsia hepática com colorações especiais e alterações histológicas características, permitiu o diagnóstico definitivo de hepatite de interface. Contudo, os achados de necropsia ratificaram a irreversibilidade do quadro, demonstrando que o estágio terminal de cirrose já havia exaurido a reserva funcional do órgão. Conclui-se que o diagnóstico precoce da hepatopatia imunomediada é vital, e que o HAC endógeno, apesar de seu potencial imunossupressor teórico, não foi capaz de frear a agressividade da necrose hepatocelular, reforçando a necessidade de uma vigilância diagnóstica contínua em cães com endocrinopatias e marcadores de lesão hepática persistentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN ANIMAL HOSPITAL ASSOCIATION. **2023 AAHA Selected Endocrinopathies of Dogs and Cats Guidelines**. Lakewood: AAHA, 2023.
- BANYARD, A. C.; MANSELL, J.; LAPPIN, M. R. Infectious diseases of the liver in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, [s. l.], v. 51, n. 2, p. 415-433, 2021.
- BEHREND, E. N.; KOOISTRA, H. S.; NELSON, R.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 1292-1304, 2013.
- BEXFIELD, N. Canine idiopathic chronic hepatitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 47, n. 3, p. 645-663, 2017.
- BUGBEE, A.; LOFTUS, J. P.; GRAHAM, A.; KRAMER, S.; LUNN, K. F.; NIELSON, J. P.; QUIMBY, J. M.; SCHERK, M.; WARD, C. R. 2023 AAHA Selected Endocrinopathies of Dogs and Cats Guidelines. **Journal of the American Animal Hospital Association**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 1-17, 2023.
- FAVIER, R. P.; POLDREVAART, J. H.; VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; Favier, R. J.; PENNING, L. C.; ROTHUIZEN, J. A retrospective study of oral prednisolone treatment in canine chronic hepatitis. **Veterinary Quarterly**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 113-120, 2013.
- FAVIER, R. P. Idiopathic hepatitis and cirrhosis in dogs. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 39, n. 3, p. 481-488, 2009.
- KANEMOTO, H.; OHNO, K.; NAKASHIMA, K.; TAKAHASHI, M.; FUJINO, Y.; TSUJIMOTO, H. American cocker spaniel chronic hepatitis in Japan. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 1041-1048, 2013.
- KANEMOTO, H.; OHNO, K.; SALAIZ-SALAZAR-SALAZAR, J. P.; NAKASHIMA, K.; TAKAHASHI, M.; FUJINO, Y.; TSUJIMOTO, H. Expression of fibrosis-related genes in canine chronic hepatitis. **Veterinary Pathology**, [s. l.], v. 48, n. 4, p. 839-845, 2011.
- MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E.; SHIEL, R. E. (ed.). **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 5. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2023.
- NAGY, P.; THORGEIRSSON, S. S.; GRISHAM, J. W. Organizational principles of the liver. In: SCHIFF, E. R.; MADDREY, W. C.; REDDY, K. R. (eds.). *Schiff's diseases of the liver*. 12. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2018. p. 1-22.

NANTASANTI, S.; TUNVICHICHEN, S.; LERTWATANASAKUL, N.; THENGCHUAISUN, N.; KUNCHITNATCHAKUL, N.; LEKHARA, A.; NAIGOWIT, P.; TECHANGAMSUWAN, S. Changes in serum lipid profiles among canine patients suffering from chronic hepatitis. **Veterinary Sciences**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 221, 2021.

ODA, H.; KANEMOTO, H.; SHINOZAKI, S.; MOMOI, Y.; TSUJIMOTO, H.; OHNO, K. Treatment of ezetimibe lowers total and low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic dogs with hyperadrenocorticism. **The Journal of Veterinary Medical Science**, [s. l.], v. 86, n. 4, p. 363-367, 2024.

SEPESEY, L. M.; CENTER, S. A.; RANDOLPH, J. F.; WARNER, K. L.; ERB, H. N. Vacuolar hepatopathy in dogs: 336 cases (1993-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 229, n. 2, p. 246-252, 2006.

SHIH, J. L.; BÉCHARD, G.; DESNOYERS, M.; BÉLIVEAU, C.; LESSARD, M. Chronic hepatitis in Labrador Retrievers: clinical presentation and prognostic factors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 33-39, 2007.

STERCZER, Á.; GAÁL, T.; VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; ROTHUIZEN, J. Chronic hepatitis in the dog: a review. **Veterinary Quarterly**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 148-152, 2001.

ULLAL, T.; SHROPSHIRE, S. Immune-mediated chronic hepatitis in dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 55, n. 1, p. 1-15, 2025.

WASHABAU, R. J.; DAY, M. J. **Canine and Feline Gastroenterology**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013.

WATSON, P. J. Chronic hepatitis in dogs: a review of current understanding of aetiology, progression, and treatment. **The Veterinary Journal**, v. 167, n. 3, p. 228-241, 2004.

WEBSTER, C. R. L.; CENTER, S. A.; CULLEN, J. M.; PENNING, L. C.; SHEHU, J. S.; TWEDT, D. C.; WATSON, P. J. ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 1173-1200, 2019.