

DANIEL CAPUCHO DE OLIVEIRA

**OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA ASSOCIADA À HEPATITE
GRANULOMATOSA EM UM CAVALO – RELATO DE CASO**

CURITIBA

2012

DANIEL CAPUCHO DE OLIVEIRA



**OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA ASSOCIADA À HEPATITE
GRANULOMATOSA EM UM CAVALO – RELATO DE CASO**

Monografia apresentada para conclusão do Curso de Pós-graduação de Treinamento em Serviço em Medicina Veterinária da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dra. Tilde Rodrigues Froes

CURITIBA

2012

“Era um menino tão mau que só se tornou radiologista para ver a caveira dos outros.”

(Jô Soares)

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	6
2 REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1 OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA EQUINA.....	7
2.1.1 Sinais clínicos e Diagnóstico.....	8
2.1.2 Patogênese.....	8
2.1.3 Tratamento e Prognóstico.....	9
3 RELATO DO CASO	10
3.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	10
3.2 ACHADOS LABORATORIAIS.....	10
3.3 ACHADOS IMAGINOLÓGICOS.....	10
3.4 PROGRESSÃO DO CASO E ACHADOS <i>POST MORTEM</i>	12
4 DISCUSSÃO	15
5 CONCLUSÃO	18
6 REFERÊNCIAS	19

RESUMO

OLIVEIRA, DANIEL CAPUCHO. **OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA ASSOCIADA À HEPATITE GRANULOMATOSA EM UM CAVALO – RELATO DE CASO**. Trabalho de Conclusão do Curso de Pós-graduação de Treinamento em Serviço em Medicina Veterinária. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2012.

A osteopatia hipertrófica é uma condição caracterizada por proliferação periosteal crônica simétrica bilateral na porção distal dos membros. Na literatura existe um grande número de casos de osteopatia hipertrófica em equídeos, entretanto, não há descrição da ocorrência de osteopatia hipertrófica associada à granulomas hepáticos em cavalos. Esse relato descreve os aspectos imaginológicos e clinicopatológicos de um caso de osteopatia hipertrófica em um cavalo apresentando hepatite granulomatosa. Foi atendido um cavalo macho não castrado de 20 anos de idade com histórico de perda de peso progressiva e aumento de volume na porção distal dos quatro membros. Após realização de exames hematológicos, radiográfico e ultrassonográfico foi constatada a presença de lesões ósseas compatíveis com osteopatia hipertrófica além de múltiplos granulomas hepáticos. Devido às más condições clínicas e o prognóstico ruim, o animal foi eutanasiado. Ao exame necroscópico e histopatológico foi descrita a presença de hepatite granulomatosa difusa além de hiperostose periosteal em raios e tíbias. Pela ausência de outras lesões importantes capazes de justificar as lesões esqueléticas, acreditamos que a osteopatia hipertrófica seja secundária às lesões hepáticas granulomatosas. Sugerimos como possível etiopatogenia para as lesões ósseas a liberação do fator de crescimento dos hepatócitos (HGF) devido às lesões granulomatosas. O HGF também é liberado por plaquetas e células mesenquimais, e controla a proliferação e morfogênese de células epiteliais. De acordo com a revisão realizada pelos autores, este é o primeiro relato de osteopatia hipertrófica secundária a granulomas hepáticos em um cavalo. Os métodos de diagnóstico por imagem são essenciais para o diagnóstico da osteopatia hipertrófica e a busca da causa primária.

Palavras-chave: (reação periosteal) – (radiologia) – (ultrassom abdominal)

1 INTRODUÇÃO

A osteopatia hipertrófica é uma condição caracterizada por proliferação periosteal crônica simétrica bilateral na diáfise e/ou metáfise de ossos longos da porção distal dos membros. Essa alteração já foi descrita em diversas espécies, porém ocorre mais comumente no homem e em cães. Na literatura consultada existe um grande número de casos de osteopatia hipertrófica em equídeos associada à doença granulomatosa inflamatória, com principal acometimento dos pulmões, pleura e linfonodos (MAIR *et al.*, 1996). Entretanto, não há descrição da ocorrência de osteopatia hipertrófica associada à granulomas hepáticos em cavalos.

Carlson *et al.* (2011) relatam os aspectos clinicopatológicos e ultrassonográficos de 18 cavalos apresentando múltiplos granulomas hepáticos, os quais foram diagnosticados ultrassonograficamente por meio do padrão ultrassonográfico hepático de céu estrelado. Este padrão se caracteriza por múltiplos focos hiperecogênicos irregulares difusos no parênquima hepático, produtores ou não de sombreamento acústico posterior. Nenhum dos 18 animais do estudo apresentou características clínicas compatíveis com osteopatia hipertrófica. Esse relato descreve os aspectos imaginológicos e clinicopatológicos de um caso de osteopatia hipertrófica em um cavalo apresentando hepatite granulomatosa.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA

A osteopatia hipertrófica é uma condição caracterizada por proliferação periosteal crônica simétrica bilateral na diáfise e/ou metáfise da porção distal dos ossos longos dos membros. Essa alteração já foi descrita em diversas espécies, porém ocorre mais comumente no homem e em cães (LEWIS *et al.*, 2011; MAIR *et al.*, 1996).

A doença foi reconhecida pela primeira vez em seres humanos no final do século XIX, e na medicina é dividida em primária e secundária. A doença primária ocorre sem nenhuma causa de base, tem caráter hereditário e curso crônico. Já a osteoartropatia hipertrófica secundária está geralmente associada a processos neoplásicos ou inflamatórios crônicos, e ocorre mais comumente associada a afecções pulmonares. Em seres humanos ela é denominada como osteoartropatia hipertrófica uma vez que também há acometimento das superfícies articulares (MARTÍNEZ-LAVÍN *et al.*, 1993; MANGER *et al.*, 2011).

Inicialmente a doença em animais era referida como osteopatia pulmonar hipertrófica ou osteoartropatia hipertrófica. Porém, esses termos são considerados errados, uma vez que existem vários relatos de osteopatia hipertrófica secundária a doenças extratorácicas, e em animais a osteopatia hipertrófica comumente não afeta as superfícies articulares (SCHLEINING; VOSS, 2004).

A osteopatia hipertrófica em cavalos é rara, e na maior parte dos casos é observada secundária a doenças intratorácicas, principalmente de origem inflamatória ou neoplásica (ENRIGHT *et al.*, 2011; TOMLINSON *et al.*, 2011). Algumas causas extratorácicas de osteopatia hipertrófica relatadas em cavalos são: neoplasia ovariana (PACKER; MCKANE, 2012), adenoma pituitário (SWEENEY *et al.*, 1989), tumor de células granulosas torácico (GODBER *et al.*, 1993), gestação (LAVOIE *et al.*, 1992) e carcinoma de células escamosas gástrico (SCHLEINING; VOSS, 2004).

2.1.1 Sinais clínicos e Diagnóstico

Animais acometidos por osteopatia hipertrófica secundária podem apresentar perda de peso, letargia, edema assimétrico de membros, andar rígido, relutância em se movimentar e diminuição da amplitude de movimento, quando há comprometimento articular (MAIR *et al.*, 1996). Radiograficamente, as características de osteopatia hipertrófica são diagnósticas e incluem proliferação periosteal ativa ao longo das metáfises e diáfises proximal e distal dos ossos longos (BUTLER *et al.*, 2000). A doença manifesta-se em vários locais e é frequentemente encontrada em todos os quatro membros. Geralmente, a reação periosteal tem caráter irregular e é vista principalmente na superfície cranial do metacarpo, metatarso e falanges (SHNEERSON, 1990; ORSINI, 2002). As alterações também têm sido documentadas em rádio, ossos cárpicos, tíbia e ossos do tarso (MAIR *et al.*, 1996).

O exame radiográfico de tórax é uma técnica de grande valia para auxiliar na determinação da doença primária responsável pelas alterações ósseas (BUTLER *et al.*, 2000). Caso não haja um aparelho de raios-X com capacidade suficiente para a obtenção de exames radiográficos torácicos de qualidade em cavalos, o exame ultrassonográfico torácico também pode ser utilizado. O único inconveniente do exame de ultrassom do tórax é o fato dele detectar apenas lesões que mantêm contato com a parede torácica (TOMLINSON *et al.*, 2011).

2.1.1 Patogênese

A patogênese da osteopatia hipertrófica é desconhecida. Várias teorias etiológicas têm sido propostas, incluindo shunt vascular pulmonar, distúrbios hormonais, hipóxia periosteal crônica e estimulação aferente parassimpática (LAVOIE *et al.*, 1992). Sabe-se que, inicialmente, há um aumento do fluxo sanguíneo para as extremidades distais, seguido de um crescimento excessivo de tecido conjuntivo vascular. Esta proliferação vascular leva à deposição óssea perpendicular ao eixo longo do osso, separando o perióstio da superfície cortical (ORSINI, 2002).

A sugestão de uma etiologia neuronal é suportada pela hipótese de que impulsos aferentes, vindos de um foco de doença intratorácica, possam ser

responsáveis por vasodilatação por meio de estimulação parassimpática (MAIR *et al.*, 1996). Esta estimulação poderia provocar efeitos vasodilatadores nas extremidades com consequente deposição óssea. Além disso, foi demonstrado que a vagotomia diminui o fluxo sanguíneo para os membros e reverte as alterações periosteais associadas à osteopatia hipertrófica (ORSINI, 2002).

Nos casos de neoplasias, torácicas ou abdominais, existe a teoria de que a osteopatia hipertrófica seja secundária a uma hipercalcemia paraneoplásica. Tem sido demonstrado que certos tipos de tumores, incluindo carcinomas, em cavalos podem secretar polipeptídios que têm propriedades fisiológicas semelhantes ao hormônio paratireoideano (OGILVIE, 1998). Estas substâncias ativam osteoclastos para liberar os depósitos de cálcio ósseo, aumentando a concentração de cálcio no sangue e, conseqüentemente, favorecendo a calcificação distrófica.

Alguns autores têm sugerido também que a ativação plaquetária no local da lesão primária, com subsequente liberação do fator de crescimento plaquetário (PDGF), tem importante papel no desenvolvimento da osteopatia hipertrófica estimulando a proliferação de células mesenquimais e atuando de maneira quimiotática para fibroblastos (AEDA *et al.*, 1995).

2.1.1 Tratamento e Prognóstico

O tratamento consiste em tratar a causa de base e o prognóstico para a regressão das alterações da osteopatia hipertrófica secundária está diretamente relacionado com a causa primária. Existem relatos de alguns casos de osteopatia hipertrófica com resolução das lesões ósseas após a remoção da causa primária (CHAFFIN *et al.*, 1990; LAVOIE *et al.*, 1992; ORSINI, 2002). No entanto, a presença de osteopatia hipertrófica sugere um processo patológico crônico, que muitas vezes leva a um prognóstico reservado. Em um estudo, 71% dos cavalos com osteopatia hipertrófica secundária foram submetidos à eutanásia devido à progressão dos sinais clínicos e resposta baixa ou nula ao tratamento (MAIR *et al.*, 1996).

3 RELATO DO CASO

3.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Relata-se o caso de um cavalo macho não castrado de 20 anos de idade com histórico de uveíte recorrente e perda de peso progressiva. Na admissão, o animal estava alerta e afebril, com temperatura retal (38,8°C), tempo de preenchimento capilar (2"), frequência cardíaca (36bpm) e frequência respiratória (12mpm) normais. As ausculta cardiopulmonar e do trato digestório apresentavam-se dentro da normalidade. O animal apresentava escore corporal 2/10. Ao exame oftálmico observou-se blefarospasmo e catarata bilateral, com sinais de uveíte anterior. O bulbo ocular direito apresentava *phthisis bulbi*. Não havia aumento de linfonodos periféricos. À inspeção dos membros notou-se um aumento de volume das metáfises distais dos rádios e tíbias, os quais se apresentavam firmes à palpação. O animal não claudicava, mas apresentava uma marcha rígida.

3.2 ACHADOS LABORATORIAIS

O hemograma mostrou anemia (hematócrito 28% e total de células vermelhas do sangue de 6,53 milhões/mL) e leucograma e contagem de plaquetas normais. Bioquímica sérica demonstrou aumento da enzima aspartato transaminase (204,7 UI/mL).

3.3 ACHADOS IMAGINOLÓGICOS

Foram obtidas radiografias dos membros, nas regiões de aumento de volume, verificando-se moderada proliferação periosteal de aspecto bem mineralizado e padrão liso a paliçado localizada circunferencialmente em torno das diáfises distais dos rádios e tíbias (Figura 1). As superfícies articulares e ossos cuboides estavam preservados. Pequenos osteófitos foram observados em ambas as articulações intertársicas. Com base no exame clínico e periostite simétrica dos quatro membros,

chegou-se a um diagnóstico de osteopatia hipertrófica para as lesões ósseas.

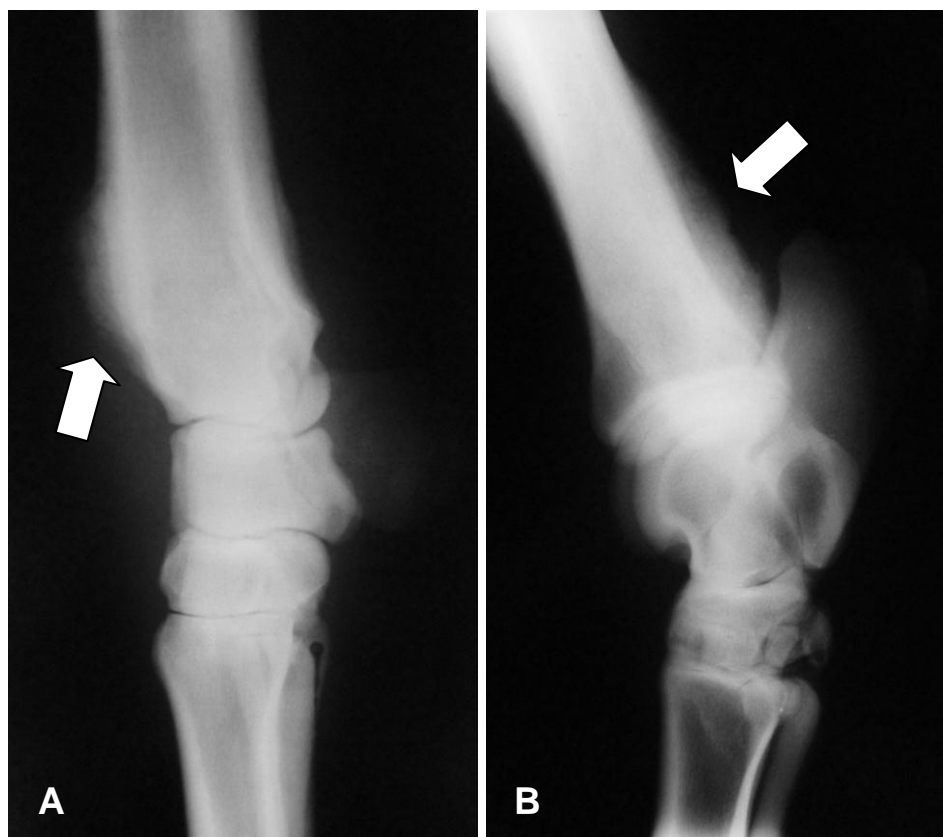


Figura 1. Imagens radiográficas em projeção mediolateral do carpo esquerdo (A) e tarso direito (B) demonstrando a reação periosteal característica da osteopatia hipertrófica (setas).

Foram realizados exames ultrassonográficos do tórax e abdome para determinar uma causa para a osteopatia hipertrófica. A ultrassonografia torácica não revelou qualquer alteração tanto no hemitórax esquerdo quanto no direito. Já o exame ultrassonográfico do abdome revelou padrão hepático de céu estrelado, caracterizado por inúmeros focos hiperecogênicos, alguns dos quais produziam sombreamento acústico posterior, distribuídos aleatoriamente ao longo do parênquima hepático (Figura 2).

Optamos pela realização de biopsia hepática ecoguiada utilizando uma agulha TruCut calibre 14 e anestesia local (cloridrato de lidocaína). As amostras do parênquima hepático foram recolhidas e imediatamente colocadas em formalina. A avaliação histopatológica das amostras foi compatível com parênquima hepático

normal.



Figura 2. Imagem ultrassonográfica do fígado demonstrando diversos focos hiperecogênicos (alguns produtores de sombreamento acústico posterior – seta) distribuídos ao longo do parênquima hepático.

3.4 PROGRESSÃO DO CASO E ACHADOS *POST MORTEM*

O animal permaneceu no Hospital Veterinário para tratamento da uveíte, porém nas semanas seguintes continuou a apresentar hiporexia e perda de peso, progredindo para decúbito. Devido às más condições clínicas e o prognóstico ruim, o animal foi eutanasiado.

Ao exame necroscópico as superfícies viscerais e de corte do fígado apresentavam numerosos nódulos multifocais, coalescentes, salientes, branco-amarelados, firmes e irregulares, e com aspecto homogêneo ao corte (Figura 3). Nódulos com as mesmas características que as observadas no fígado foram também observadas nos pulmões (Figura 4), pleura e mesentério, mas em um

número substancialmente menor. As metáfises distais dos raios e tíbias tinham fibrose acentuada em tecido subcutâneo e aumento assimétrico de volume subperiosteal com superfície irregular (Figura 5). Baço, rins coração, glândula salivar, língua, pele, intestinos e encéfalo não apresentaram alterações significativas.

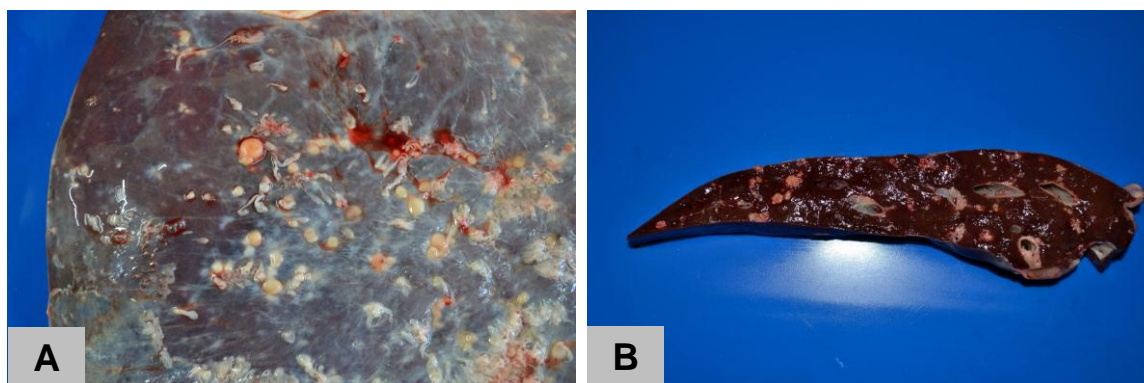


Figura 3. Superfície visceral (A) e superfície de corte do fígado (B) demonstrando as múltiplas lesões granulomatosas no parênquima hepático.

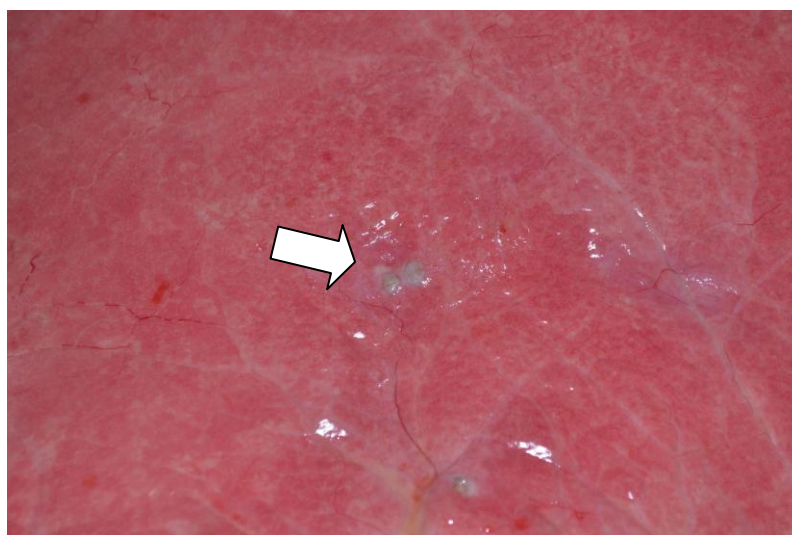


Figura 4. Superfície pulmonar demonstrando a presença de granulomas pulmonares (seta).

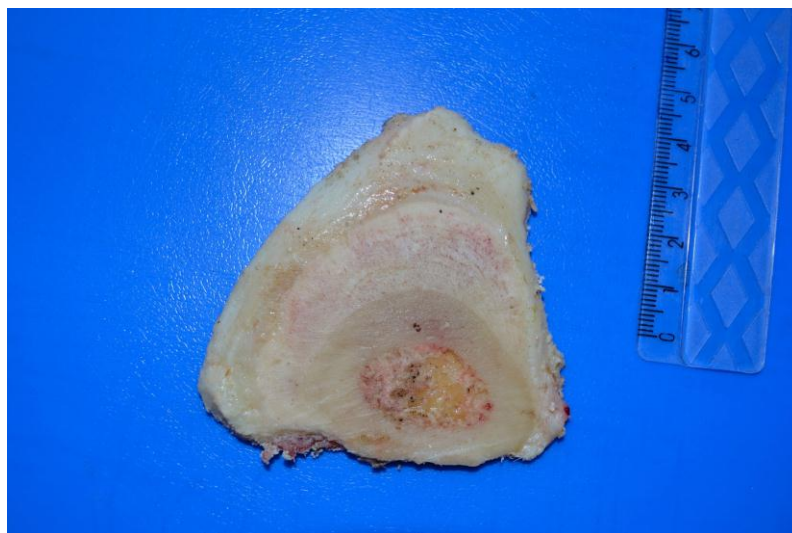


Figura 5. Corte transversal da região metafisária distal da tíbia esquerda demonstrando fibrose acentuada em tecido subcutâneo e aumento assimétrico de volume subperiosteal com superfície irregular.

Ao exame histopatológico os granulomas hepáticos eram caracterizados por múltiplas formações granulomatosas circunscritas por fina cápsula de tecido conjuntivo fibroso e por infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, histiocitário e eosinofílico. No centro dos granulomas havia necrose caseosa acompanhada por mineralização focalmente extensa. No parênquima hepático ainda foram identificados vacuolização hepatocelular e congestão moderada e difusa. A conclusão histopatológica foi de uma hepatite granulomatosa multifocal com necrose caseosa, vacuolização hepatocelular e congestão. A avaliação histopatológica óssea demonstrou acentuada hiperostose periosteal.

A fim de excluir agentes infecciosos realizou-se a coloração de Fite Faraco (para bactérias álcool-ácido resistentes) e coloração de metanamina nitrato de prata de Gomori (fungos), as quais tiveram resultados negativos. Fragmentos hepáticos e pulmonares, com e sem granulomas, foram enviados para cultura bacteriana e fúngica, além de cultura específica para *Mycobacterium* sp., e nenhuma das amostras obteve resultado positivo.

4 DISCUSSÃO

A osteopatia hipertrófica em cavalos é rara, e na maior parte dos casos é observada secundária a doenças intratorácicas, principalmente de origem inflamatória ou neoplásica (MAIR *et al.*, 1996; ENRIGHT *et al.*, 2011). Relatos de causas extratorácicas de osteopatia hipertrófica em cavalos são escassos e recentes. Alguns desses relatos incluem causas primárias como: neoplasia ovariana (PACKER; MCKANE, 2012), adenoma pituitário (SWEENEY *et al.*, 1989) e carcinoma de células escamosas gástrico (SCHLEINING; VOSS, 2004).

Os principais sinais clínicos observados em cavalos acometidos pela osteopatia hipertrófica incluem perda de peso, letargia, aumento de volume assimétrico dos membros, marcha rígida e relutância em se movimentar (MAIR *et al.*, 1996). Alguns animais podem apresentar claudicação, dor e febre (ENRIGHT *et al.*, 2011). Os sinais radiográficos da osteopatia hipertrófica são diagnósticos e se caracterizam por proliferação periosteal e aumento de volume de tecidos moles em região metafisária e diafisária de ossos longos, geralmente afetando os quatro membros (BUTLER *et al.*, 2000).

Os exames radiográfico de tórax e ultrassonográfico de tórax e abdome são de grande valia na busca da causa primária da osteopatia hipertrófica. A identificação e o tratamento da doença primária são de suma importância, uma vez que com a remoção da causa de base há a regressão total das lesões esqueléticas (PACKER; MCKANE, 2012). No entanto, a presença da osteopatia hipertrófica sugere um processo patológico crônico, e conseqüentemente um prognóstico reservado. Na maior parte dos casos de osteopatia hipertrófica em equídeos os animais doentes acabam sendo eutanasiados devido à progressão dos sinais clínicos ou por não responderem ao tratamento (MAIR *et al.*, 1996).

Em um estudo retrospectivo realizado com 18 cavalos apresentando o padrão hepático de céu estrelado (e granulomas hepáticos diagnosticados ao exame necroscópico), os sinais clínicos mais comuns nos animais eram anorexia (72%) e perda de peso (67%) (CARLSON *et al.*, 2011), sinais também comumente observados em cavalos com osteopatia hipertrófica (MAIR *et al.*, 1996). O padrão ultrassonográfico hepático de céu estrelado é patognomônico para a presença de

granulomas hepáticos multifocais, entretanto esse deve ser diferenciado de casos de colelitíase.

Granulomas hepáticos geralmente surgem devido à infecção fúngica, bacteriana ou parasitária (CARLSON *et al.*, 2011). No animal deste relato não havia evidências em nenhum exame que suportassem infecções fúngica, bacteriana ou parasitária associadas aos granulomas hepáticos. Outra causa de granulomas hepáticos difusos em cavalos é a sarcoidose equina, ou doença granulomatosa sistêmica, uma doença idiopática que se caracteriza por dermatite esfoliativa, emagrecimento progressivo e inflamação granulomatosa de múltiplos órgãos (REIJERKERK *et al.*, 2008). Pela ausência de lesões de pele no animal deste relato, acreditamos que não se tratava de um caso de sarcoidose equina, e até o momento desconhecemos a origem dos granulomas. Porém, pela ausência de outras lesões importantes capazes de justificar as lesões esqueléticas, acreditamos que a osteopatia hipertrófica seja secundária às lesões hepáticas granulomatosas.

Em seres humanos o mecanismo exato de desenvolvimento da osteopatia hipertrófica ainda continua desconhecido. Teorias envolvendo vasodilatadores e/ou fatores humorais têm sido propostas como causadoras da osteopatia hipertrófica (GOSNEY *et al.*, 1990). Outros pesquisadores têm sugerido que a ativação local plaquetária com subsequente liberação de fator de crescimento plaquetário (PDGF) tem importante papel no desenvolvimento da osteopatia hipertrófica. É conhecido que o PDGF estimula a proliferação de células mesenquimais e é quimiotático para fibroblastos. O PDGF foi sugerido como a principal citocina responsável pela formação da osteopatia hipertrófica, porém ainda não existem provas de sua real participação nesta enfermidade (AEDA *et al.*, 1995).

O fator de crescimento dos hepatócitos (HGF) também é liberado por plaquetas e células mesenquimais, controlando a proliferação e morfogênese de células epiteliais. Por meio de testes *in vitro* o HGF foi identificado como um potente fator mitogênico (WEIDNER *et al.*, 1993). *In vivo* o HGF está envolvido nos casos de regeneração tecidual, desenvolvimento de tumores e processos de embriogênese. Por apresentar estas características o HGF vem sendo correlacionado como importante fator no desenvolvimento da osteopatia hipertrófica (YANAGITA *et al.*, 1992). Afirmando a possibilidade de participação do HGF nos casos de osteopatia hipertrófica, Hojo *et al.* (1997) demonstraram concentrações séricas de HGF

significativamente maiores em pacientes com osteopatia hipertrófica quando comparado com voluntários saudáveis ou com câncer de pulmão sem sinais de osteopatia hipertrófica.

A osteopatia hipertrófica hepática em seres humanos é rara e está frequentemente associada à cirrose biliar primária, hepatite crônica ativa ou cirrose pós-hepática (CUNNANE *et al.*, 1994). A concentração de HGF nestes pacientes com doença hepática crônica e osteopatia hipertrófica tem sido reportada como elevada (AEDA *et al.*, 1995). Desta forma, sugerimos que esta possa ser uma fisiopatogenia possível para a formação da osteopatia hipertrófica no cavalo deste relato.

5 CONCLUSÃO

A osteopatia hipertrófica é uma síndrome geralmente associada a doenças intratorácicas. De acordo com a revisão realizada pelos autores, este é o primeiro relato de osteopatia hipertrófica secundária a granulomas hepáticos em um cavalo. Os métodos de diagnóstico por imagem como a radiografia e a ultrassonografia são essenciais para o diagnóstico da osteopatia hipertrófica e a busca da causa primária, a qual deve ser identificada para permitir a elaboração do tratamento e um prognóstico adequado.

6 REFERÊNCIAS

AEDA, J.; UEKI, N.; HADA, T.; HIGASHINO, K. Elevated serum hepatocyte growth factor/scatter factor levels in inflammatory lung diseases. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.152, p.1587, 1995.

BUTLER, J.A.; COLLES, C.M.; DYSON, S.J.; KOLD, S.E.; POULOS, P.W. General principles. In: **Clinical Radiology of the Horse**. 2ed. Blackwell Scientific Publications: Oxford, p.15, 2000.

CARLSON, K.L.; CHAFFIN, M.K.; CORAPI, W.V.; SNOWDEN, K.F.; SCHMITZ, D.G. Starry sky hepatic ultrasonographic pattern in horses. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.52, n.5, p.568-572, 2011.

CHAFFIN, M.K.; RUOFF, W.W.; SCHMITZ, D.G.; CARTER, G.K.; MORRIS, E.L.; STEYN, P. Regression of hypertrophic osteopathy in a filly following successful management of an intrathoracic abscess. **Equine Veterinary Journal**, v.22, p.62-65, 1990.

CUNNANE, G.; O'BYRNE, A.M.; HEGARTY, J.; FITZGERALD, O. Hepatic hypertrophic osteoarthropathy and liver transplantation. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.53, n.12, p.840, 1994.

ENRIGHT, K.; TOBIN, E.; KATZ, L.M. A review of 14 cases of hypertrophic osteopathy (Marie's disease) in horses in the Republic of Ireland. **Equine Veterinary Education**, v.23, n.5, p.224-230, 2011.

GODBER, L.M.; BROWN, C.M.; MULLANEY, T.P. Polycystic hepatic disease, thoracic granular cell tumor and secondary hypertrophic osteopathy in a horse. **The Cornell Veterinarian**, v.83, p.227-235, 1993.

GOSNEY, M. A.; GOSNEY, J. R.; LYE, M. Plasma growth hormone and digital clubbing in carcinoma of the bronchus. **Thorax**, v.45, p.545, 1990.

HOJO, S.; FUJITA, J.; YAMADORI, I.; EZAKI, T.; WATANABE, S.; YAMANOUCHI, H.; MIYAWAKI, H.; YAMAJI, Y.; NISHIOKA, M.; TAKAHARA, J. Hepatocyte growth factor and digital clubbing. **Internal Medicine**, v.36, n.1, p.44-46, 1997.

LAVOIE, J.P.; CARLSON, G.P.; GEORGE, L. Hypertrophic osteopathy in three horses and a pony. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.201, p.1900-1904, 1992.

LEWIS, N. L.; LEADON, D.; SHARP, W. B.; GIBBONS, P. T.; ANTIGNANI, M. Resolution of hypertrophic osteopathy in a 2-year-old filly. **Equine Veterinary Education**, v.23, n.5, p.217-223, 2011.

MAIR, T.S.; DYSON, S.J.; FRASER, J.A.; EDWARDS, G.B.; HILLYERS, M.H.; LOVE, S. Hypertrophic osteopathy (Marie's disease) in Equidae: a review of twenty-four cases. **Equine Veterinary Journal**, v.28, n.3, p.256-262, 1996.

MANGER, B.; LINDNER, A.; MANGER, K.; WACKER, J.; SCHETT, G. Hypertrophic osteoarthropathy - Bamberger-Marie disease. **Zeitschrift fur Rheumatologie**, v.70, n.7, p.554-560, 2011.

MARTÍNEZ-LAVÍN, M.; MATUCCI-CERINIC, M.; JAJIC, I.; PINEDA, C. Hypertrophic osteoarthropathy: consensus on its definition, classification, assessment and diagnostic criteria. **Journal of Rheumatology**, v.20, n.8, p.1386-1387, 1993.

OGILVIE, G.K. Paraneoplastic syndromes. **Veterinary Clinics of North America – Equine Practice**, v.14, p.439-450, 1998.

ORSINI, J.A. Hypertrophic osteopathy. In: B.P. SMITH (Ed.). **Large Animal Internal Medicine**. Mosby: St Louis, 2002. p.1125-1126.

PACKER, M.; MCKANE, S. Granulosa thecal cell tumour in a mare causing hypertrophic osteopathy. **Equine Veterinary Education**, v.24, n.7, p.351-356, 2012.

REIJERKERK, E.P.R.; VELDHUIS KROEZE, E.J.B.; SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, M.M. Generalized sarcoidosis in two horses. **Tijdschrift voor Diergeneeskunde**, v.133, n.16, p.654-661, 2008.

SCHLEINING, J.A.; VOSS, E.D. Hypertrophic osteopathy secondary to gastric squamous cell carcinoma in a horse. **Equine Veterinary Education**, v.16, n.6, p.304-307, 2004.

SHNEERSON, J.M. Hypertrophic osteopathy - an unusual but treatable condition. **Equine Veterinary Journal**, v.22, p.1-4, 1990.

SWEENEY, C.R.; STEBBINS, K.E.; SCHELLING, C.G.; BEECH, J.; SCHILLING, D.A. Hypertrophic osteopathy in a pony with a pituitary adenoma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.195, p.103-105, 1989.

TOMLINSON, J.E.; DIVERS, T.J.; MCDONOUGH, S.P.; THOMPSON M.S. Hypertrophic osteopathy secondary to nodular pulmonary fibrosis in a horse. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, p.153-157, 2011.

WEIDNER, K. M.; HARTMANN, G.; SACHS, M.; BIRCHMEIER, W. Properties and functions of scatter factor/hepatocyte growth factor and its receptor. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v.8, p.229, 1993.

YANAGITA, K.; NAGAIKE, M.; ISHIBASHI, H.; NIHO, Y.; MATSUMOTO, K; NAKAMURA, T. Lung may have an endocrine function producing hepatocyte growth factor in response to injury of distal organs. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.182, p.802, 1992.