

Osteopatia hipertrófica em sete cães¹

Maria E. Trost², Glaucia D. Kommers³, Taiara M. Silva⁴, Luiz F. Irigoyen³,
Rafael A. Fighera³, Claudio S.L. Barros³ e Maria A. Inkelmann²

ABSTRACT.- Trost M.E., Kommers G.D., Silva T.M., Irigoyen L.F., Fighera R.A., Barros C.S.L. & Inkelmann M.A. 2012. [**Hypertrophic osteopathy in seven dogs.**] Osteopatia hipertrófica em sete cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 32(5):424-429. Laboratório de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: glaukommers@yahoo.com

Clinical and pathological aspects of hypertrophic osteopathy in seven dogs were studied. Affected dogs had clinical signs of bone involvement and lesions mainly in the long bones of the limbs. The lesions consisted of periosteal new bone formation detected on radiographic examination, inspection of bones during the necropsy, and with great detail, in macerated bone specimens. The bone proliferation observed was partially circumferential and occurred mainly in the diaphysis of long bones. It consisted of bone trabeculae of irregular size and thickness that were arranged perpendicularly to the original bone cortex. In all cases the lesions were associated with lung neoplasms (primary or metastatic).

INDEX TERMS: Diseases of dogs, bone pathology, periosteal proliferation, hypertrophic osteopathy, Marie's disease.

RESUMO.- Os achados clínico-patológicos de sete casos de osteopatia hipertrófica em cães foram estudados. Os cães afetados apresentavam sinais clínicos indicativos de envolvimento ósseo e lesões macroscópicas principalmente nos ossos longos dos membros. As lesões consistiram de neoformação óssea periosteal detectada em exame radiográfico, na inspeção óssea durante a necropsia e, com grande nível de detalhamento, em espécimes ósseos macerados. A proliferação óssea observada era parcialmente circunferencial e ocorreu principalmente na diáfise dos ossos longos. Era constituída por trabéculas ósseas de tamanho e espessura irregulares que estavam dispostas de forma perpendicular ao córtex ósseo original. Em todos os casos as lesões de osteopatia hipertrófica foram associadas a neoplasmas pulmonares (primários ou metastáticos).

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças de cães, patologia óssea, proliferação periosteal, osteopatia hipertrófica, Doença de Marie.

INTRODUÇÃO

Osteopatia hipertrófica (OH) é uma síndrome clinicopatológica caracterizada por neoformação óssea periosteal ao longo da diáfise de certos ossos longos (Bergman 2001, Thompson 2007, Hammond et al. 2009). Ocorre de forma secundária a uma variedade de doenças, mas particularmente como síndrome paraneoplásica e em associação a doenças pulmonares crônicas (Madewell et al. 1978).

A doença, descrita pela primeira vez em humanos no final do século XIX sob a denominação de "doença de Marie" (em alusão ao médico francês responsável pelo diagnóstico, Pierre Marie) é também conhecida como osteopatia pulmonar hipertrófica, acropaquia óssea e osteoartropatia hipertrófica. A última denominação é usada para designar a doença em humanos devido ao frequente envolvimento articular, o que não ocorre nos cães, nos quais a lesão se concentra nos ossos (Goldstraw & Walbaum 1976, Liptak et al. 2004). Além de humanos e cães, espécies nas quais a doença ocorre com maior frequência, OH também tem sido descrita em gatos (Grierson et al. 2003, Johnson & Lenz 2011), equinos (Mair et al. 1996, Heinola et al. 2001, Enright et al. 2011), bovinos (Martin et al. 1971), veados (Ferguson et al. 2008), visons (Wilton & Graesser 1967), primatas e leões (Brodey 1971).

¹ Recebido em 3 de dezembro de 2011.

Aceito para publicação em 22 de dezembro de 2011.

Parte da Tese de Doutorado do primeiro autor.

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária área de concentração em Patologia Veterinária, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil.

³ Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM, Av. Roraima 1000, Santa Maria, RS 97105-900. *Autor para correspondência: glaukommers@yahoo.com

⁴ Curso de Medicina Veterinária, CCR-UFSM, Santa Maria, RS. Bolsista PIBIC/CNPq/UFSM.

As lesões ósseas proliferativas normalmente estão confinadas à superfície dos ossos longos do esqueleto apendicular, especialmente nos ossos rádio, ulna, tibia, metacarpo e metatarso (Liptak et al. 2004, Thompson 2007). Na maioria dos casos, os quatro membros são afetados de forma simétrica (Thompson 2007, Weisbrode 2007). Ao exame macroscópico, esses ossos têm a superfície irregular, porosa ou com aspecto que lembra um coral. Tais alterações são mais bem observadas em estudos radiológicos e em espécimes de osso macerado. No caso de lesões ósseas leves, a condição pode passar despercebida durante o exame clínico ou durante a necropsia (Thompson 2007).

O objetivo deste trabalho foi revisar os casos de osteopatia hipertrófica em cães necropsiados no LPV-UFSM num período de aproximadamente 12 anos. Foram revisados os aspectos clínico-epidemiológicos e, principalmente, os achados anatomopatológicos que caracterizam tal condição em cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo dos casos de OH diagnosticados na rotina de necropsias do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM) entre janeiro de 2000 e outubro de 2011. Dos protocolos de OH encontrados, foram obtidas informações epidemiológicas que incluíam a raça, a idade e o sexo dos cães, dados clínicos e achados radiológicos.

Foram revisadas e descritas detalhadamente as lesões macroscópicas (vistas na necropsia e em peças maceradas) e histológicas nos ossos afetados. Nos casos nos quais havia material emblocado em parafina, foram obtidas seções histológicas coradas pela hematoxilina-eosina (HE). Casos selecionados também foram corados pela técnica de Tricrômico de Masson (Kit EasyPath, Tricrômio de Masson com azul de anilina; Erviégas, cód. EP-142051).

RESULTADOS

Dados de anamnese, extraídos dos protocolos de necropsia, bem como alguns aspectos clínico-patológicos de sete casos de OH diagnosticados são apresentados no Quadro 1.

Foram afetadas três fêmeas e quatro machos, com média de idade de 11 anos (variando de oito a 14 anos). Seis

cães tinham raça definida, sendo quatro da raça Pastor Alemão. As principais queixas relacionadas às alterações ósseas foram: limitação nos movimentos dos membros, dor à palpação, aumento de volume e claudicação. A duração dos sinais clínicos variou de duas semanas a quatro meses. Em dois casos (Cães 3 e 6) não havia sinal clínico relacionado à condição. Nesses casos, e em outros três, as alterações ósseas somente foram detectadas no momento da inspeção do esqueleto, durante a necropsia. Dessa forma, em apenas dois dos casos (Cães 2 e 7) os cães foram submetidos à necropsia com o diagnóstico clínico de OH já estabelecido.

Nos sete casos de OH, a condição foi relacionada a neoplasmas que, de alguma forma, afetavam o pulmão, seja como neoplasma pulmonar primário ou metástases de tumores distantes. Em seis casos a lesão pulmonar consistia de metástases de neoplasmas extratorácicos. Dois deles eram neoplasmas malignos localizados na glândula mamária, um osteocondrossarcoma (Cão 1) e um carcinossarcoma (Cão 2). Um deles (Cão 7) tratava-se de um mixossarcoma intra-abdominal e em outro, o neoplasma primário estava localizado na bexiga e foi diagnosticado como carcinoma de células de transição (Cão 3). Nos demais casos associados a metástases pulmonares, o neoplasma primário tinha origem óssea, sendo um condrossarcoma escapular (Cão 4 [Fig.1]) e um osteossarcoma de costela (Cão 6). Em apenas um dos casos as lesões ósseas de OH foram atribuídas a um neoplasma primário intratorácico de origem pulmonar. O caso tratava-se de um osteossarcoma osteoblástico extraesquelético.

As lesões de OH estavam confinadas aos membros e eram bilaterais e simétricas. Os membros apresentavam aumento de volume firme, e havia resistência à movimentação das articulações. Na necropsia, os tecidos moles peri-esqueléticos e o perióstio das extremidades distais dos membros estavam por vezes perceptivelmente espessos e edematosos. Ocasionalmente, o perióstio e outros tecidos apresentavam petéquias e os vasos sanguíneos estavam ingurgitados.

As lesões osteoproliferativas ocorreram em diferentes ossos do esqueleto apendicular (Fig.2). Em cinco casos as

Quadro 1. Aspectos clínico-patológicos dos sete casos de OH em cães

Caso	Sexo	Idade (anos)	Raça	SC ¹ de envolvimento ósseo	Duração dos SC (semanas)	Condição associada	Envolvimento pulmonar
1	F ²	13	PA ³	Limitação de movimentos e dor a palpação	3	Osteocondrossarcoma mamário	Metástase
2	F	13	PA	Aumento de volume nos membros	4	Carcinossarcoma mamário	Metástase
3	F	14	SRD ⁴	Ausentes	-	Carcinoma de células de transição vesical	Metástase
4	M ⁵	10	PA	Claudicação nos membros torácicos	16	Condrossarcoma (esquelético [apendicular])	Metástase
5	M	10	PA	Aumento de volume nos membros e limitação de movimentos	2	Osteossarcoma osteoblástico (extraesquelético)	Primário
6	M	8	Cimarron	Ausentes	-	Osteossarcoma osteoblástico (esquelético [axial])	Metástase
7	M	9	Shar-pei chinês	Fraqueza e atrofia dos membros posteriores	3	Mixossarcoma intra-abdominal	Metástase

¹ SC = sinais clínicos; ² F = fêmea; ³ PA = Pastor Alemão; ⁴ SRD = sem raça definida; ⁵ M = macho.

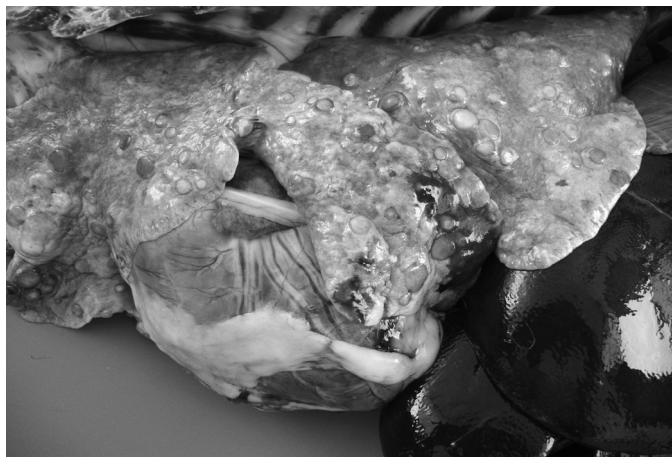


Fig.1. Metástases pulmonares múltiplas de condrossarcoma escapular em cão com osteopatia hipertrófica.



Fig.2. Osteopatia hipertrófica, espécimes macerados. Lesões osteoproliferativas envolvendo múltiplos ossos do esqueleto apendicular em cão com osteossarcoma pulmonar primário; a superfície dos ossos, especialmente na região diafisária, é notavelmente irregular.

lesões osteoproliferativas ocorreram nos quatro membros e nestes casos foram mais graves nos ossos distais (metatarsos, metacarpos e falanges) (Fig.3). Em um caso foram observadas lesões somente nos membros anteriores e em outro as alterações estavam confinadas aos fêmures. Em um dos casos (Cão 5) as escápulas também estavam envolvidas. Em todos os casos não foram observadas alterações no esqueleto axial.

As alterações macroscópicas consistiram de aposição de osso periosteal neoformado e acentuado espessamento do periósteo (Fig.4). O envolvimento foi maior na diáfise dos ossos e gradualmente menor nas regiões próximas às extremidades dos ossos. Na maior parte dos casos, tais lesões estavam ausentes nos epicôndilos e áreas de inserção dos tendões e articulações (Fig.5).

A proliferação na superfície dos ossos afetados era excêntrica e parcialmente circunferencial. Ao corte longitudinal ou transversal dos ossos observou-se que essa proliferação consistia de trabéculas de osso esponjoso com espessura variável depositadas de forma perpendicular

sobre o córtex ósseo original (Fig.6). A camada óssea cortical estava intacta. Em alguns casos, entre o córtex ósseo original e a neoformação óssea periosteal havia um halo vermelho formado por medula óssea ativa (Fig.4).

Em dois casos o diagnóstico clínico havia sido confirmado através de exame radiológico. Em outros dois casos esse exame foi realizado após a necropsia do cão (para ilustração). As alterações radiológicas consistiram de proliferação óssea periosteal que apresentava aspecto radiado (Fig.7). Em alguns locais também foi possível detectar edema dos tecidos moles adjacentes aos ossos afetados.

Os detalhes da superfície óssea se tornaram mais evidentes em espécimes ósseos macerados. Nestes casos, o córtex ósseo estava recoberto por uma camada irregular



Fig.3. Osteopatia hipertrófica, espécimes macerados. Marcada neoformação óssea periosteal nos metacarpos e falanges de cão com osteossarcoma pulmonar primário.

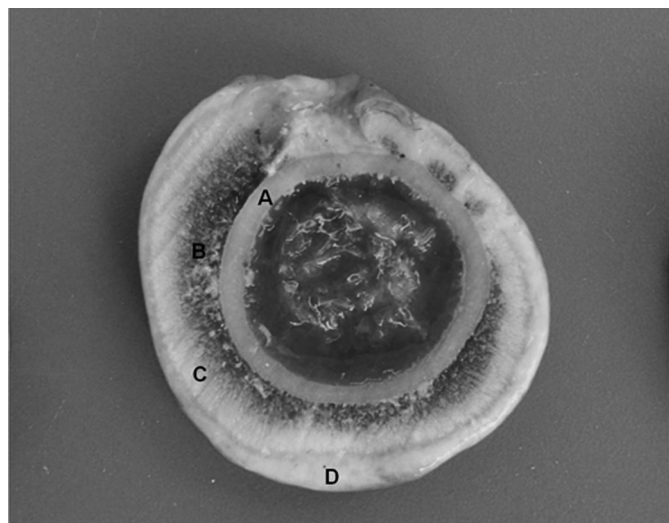


Fig.4. Osteopatia hipertrófica, corte transversal de úmero (região diafisária) de cão com osteossarcoma pulmonar primário. (A) Nota-se que o córtex ósseo está intacto. (B) Há um halo vermelho correspondente à área de medula óssea ativa em meio a trabéculas ósseas neoformadas. (C) As trabéculas estão mais densas externamente. (D) Acentuado espessamento dos tecidos periosteais.

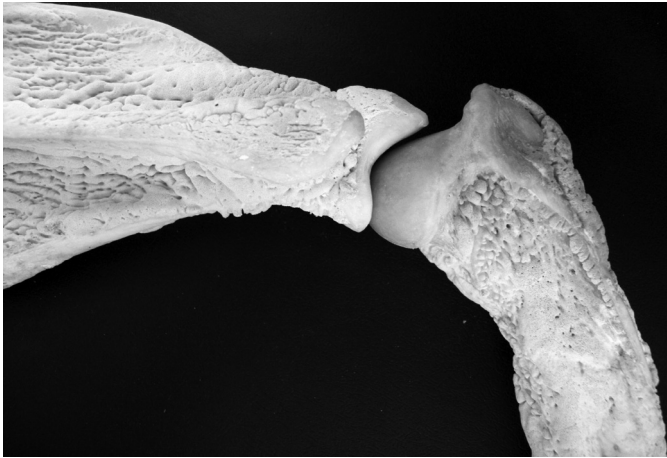


Fig. 5. Osteopatia hipertrófica, espécimes macerados. Úmero e escápula de cão com osteossarcoma pulmonar primário; a proliferação óssea é acentuada e a região articular não está afetada.

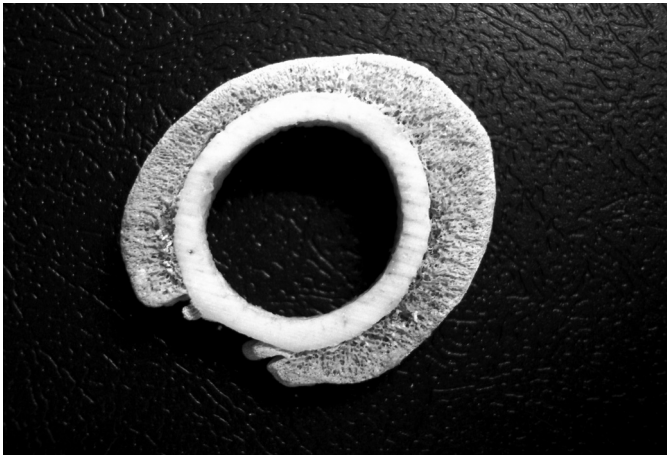


Fig. 6. Osteopatia hipertrófica, espécime macerado, corte transversal de úmero (região diafisária) de cão com osteossarcoma pulmonar primário. Há proliferação periosteal excêntrica e parcialmente circunferencial constituída de trabéculas de osso esponjoso com espessura variável depositadas de forma perpendicular sobre o córtex ósseo original que está intacto.

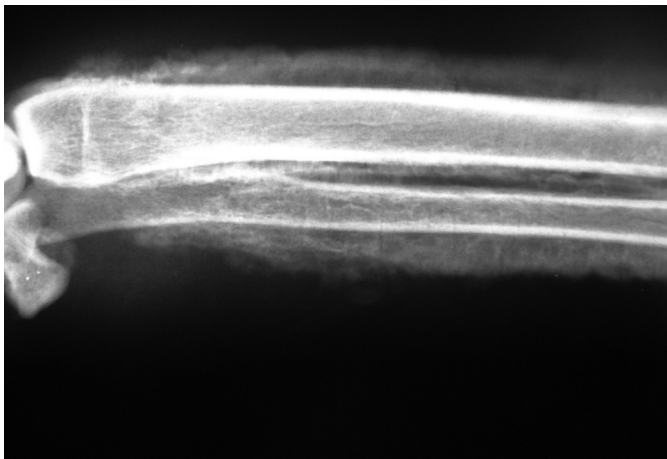


Fig. 7. Osteopatia hipertrófica, imagem radiológica; o rádio e a ulna apresentam acentuada proliferação periosteal vista como um aumento da radiopacidade de aspecto radiado.

de osso de aspecto poroso e frágil que, em muitos casos, lembrava o aspecto da superfície de um coral (Fig.8).

As alterações histológicas observadas nos ossos afetados foram correspondentes ao aspecto macroscópico já descrito. Os depósitos osteoperiósticos eram bem demarcados do osso cortical e compostos por uma rede de trabéculas de osso primitivo (osso trançado [*woven bone*]) caracterizado, na coloração de hematoxilina e eosina, como trabéculas ósseas fracamente eosinofílicas (Fig.9), com numerosos osteócitos em arranjo irregular. Através da coloração de Tricrômico de Masson essas trabéculas demonstraram ser constituídas predominantemente por colágeno, coradas em tons de azul, e em grande parte compostas por tecido conjuntivo (Fig.10), enquanto que o osso original exibiu forte coloração vermelho-brilhante.



Fig. 8. Osteopatia hipertrófica, espécime macerado; cão com osteossarcoma pulmonar primário. Nota-se que os detalhes da superfície óssea do úmero são bastante evidentes; o córtex ósseo está recoberto por uma camada irregular de osso de aspecto poroso e frágil que lembra a superfície de um coral.

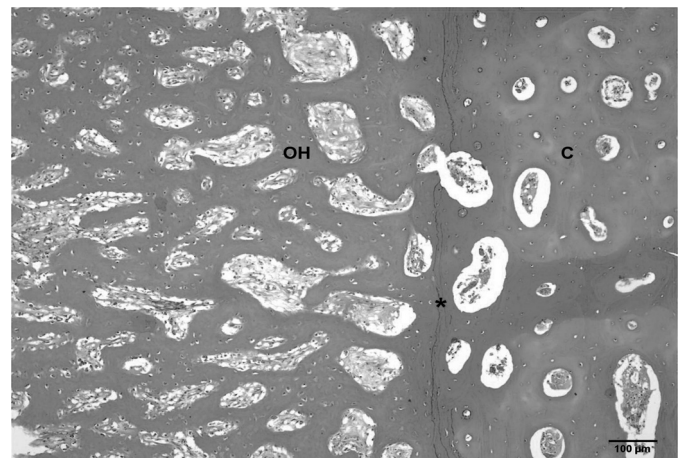


Fig. 9. Osteopatia hipertrófica, corte histológico da região diafisária de úmero; cão com mixossarcoma intra-abdominal. Os depósitos osteoperiósticos (OH) e o osso cortical (C) são separados por uma linha bem evidente (asterisco). O tecido ósseo proliferado é composto por uma rede de trabéculas anastomosantes de osso primitivo (osso trançado [*woven bone*]) com orientação perpendicular em relação ao córtex ósseo original. HE, obj.10x.

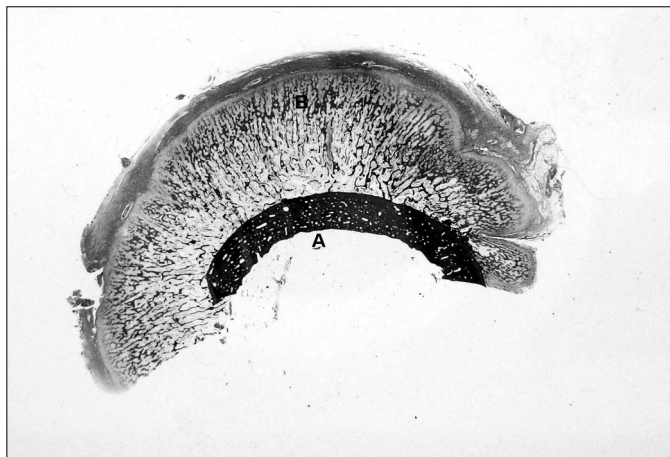


Fig.10. Osteopatia hipertrófica, imagem submacroscópica de corte histológico da região diafisária; cão com osteossarcoma pulmonar primário. (A) O córtex ósseo é corado em vermelho intenso. (B) As trabéculas ósseas neoformadas e o tecido conjuntivo coram em tons de azul. Tricrômico de Masson, obj.2,5x.

DISCUSSÃO

Osteopatia hipertrófica (OH) ocorre em associação a uma ampla variedade de doenças, sendo a maioria delas de natureza neoplásica. Dessa forma, a população de cães acometida pela condição é considerada muito heterogênea quando aspectos como faixa etária, raça e sexo são analisados (Brodey 1971). Embora, em uma revisão de 60 casos de OH o autor tenha encontrado um maior número de casos em cães da raça Boxer (Brodey 1971), não tem sido atribuída uma clara predisposição racial relacionada aos casos de OH em cães. A distribuição racial dos cães da área de abrangência do LPV-UFSM é desconhecida. No entanto, a ocorrência de quatro casos dos sete diagnosticados em cães da raça Pastor Alemão é um dado relevante.

Em relação à idade, a média de 11 anos encontrada nos cães deste estudo é mais elevada que a descrita em outros, nos quais uma média de idade próxima aos oito anos é relatada para cães com OH (Brodey 1971). Essa observação pode estar vinculada ao fato de que todos os casos de OH descritos neste estudo estavam relacionados a neoplasmas, que por sua vez tendem a ocorrer em cães mais velhos (Madewell 1981).

Em cães, os primeiros casos de OH foram diagnosticados em pacientes com tuberculose pulmonar (Madewell et al. 1978). No entanto, estudos abrangentes e relatos associaram a maior parte dos casos a neoplasmas pulmonares primários e metastáticos (Leighton & Stoyak 1953, Brodey 1971). As alterações ósseas observadas nos casos de OH não são complicações constantes em todos os tipos de neoplasmas e infecções pulmonares, mas podem ser consideradas uma seqüela de casos individuais nos quais certos pré-requisitos desconhecidos são preenchidos (Arlein & Pollock 1955).

Acredita-se que casos de OH sejam mais frequentes em cães com osteossarcoma, em que ocorram metástases para os pulmões (Brodey & Riser 1969, Thompson 2007). Casos de OH também tem sido frequentemente associados a metástases pulmonares de neoplasmas mamários, como

visto em dois dos casos estudados neste artigo. Tumores primários de pulmão, como o osteossarcoma pulmonar diagnosticado em um dos cães (Cão 5), e cujo caso muito semelhante foi relatado por Seiler (1979), também têm sido associados a OH em cães.

Em relação à OH não associada a neoplasmas, há casos descritos em cães com corpo estranho bronquial, abscessos pulmonares, endocardite bacteriana, persistência de ducto arterioso, infecção por *Dirofilaria immitis* e granuloma esofágico causado por *Spirocerca lupi* (Hesselink & Van der Tweel 1990, Anderson et al. 2004, Headley et al. 2005).

Embora as lesões intratorácicas e, especialmente as de origem neoplásica, sejam as mais frequentemente relacionadas à OH em cães, vários relatos associam a condição a neoplasmas extratorácicos. Dentre esses, destacam-se casos de neoplasmas do sistema geniturinário, como carcinoma renal, rabdomyosarcoma vesical e carcinoma prostático (Hammond et al. 2009).

Do ponto de vista clínico, a duração dos sinais associados à OH é um tanto incerta. O osso novo pode ser depositado com rapidez extraordinária e a espessura do córtex pode ser duplicada em poucas semanas (Thompson 2007, Weisbrode 2007). A limitação de movimentos que frequentemente é observada, e ocorreu em dois casos deste estudo, é atribuída aos depósitos periosteais que ocorrem nas extremidades dos ossos e não é necessariamente relacionada a qualquer alteração no tecido articular (Jaffe 1958). Em geral, o que chama atenção do clínico e direciona o diagnóstico é o acometimento bilateral e simétrico dos membros. Entretanto, nos sete casos aqui descritos, somente dois foram submetidos à necropsia com o diagnóstico de OH já estabelecido.

Mais de um século após a primeira descrição, a patogênese da OH ainda é um tanto obscura e muitas teorias tem sido propostas na tentativa de explicar como ocorrem as lesões (Liptak et al. 2004, Bergman 2001). O aumento do fluxo sanguíneo e a retenção de fluidos nos membros é uma observação consistente em vários estudos (Brodey & Riser 1969, Panciera et al. 2000, Thompson 2007). Essas alterações são seguidas por proliferação de tecido conjuntivo fibrovascular e periósteo e com subsequente deposição óssea (Panciera et al. 2000). Dentre as muitas hipóteses propostas destacam-se as que envolvem mecanismos hipóxicos, desvios arteriovenosos, reflexos neurogênicos e fatores humorais, porém nenhuma delas explica completamente as observações clínicas (Goldstraw & Walbaum 1976, Thompson 2007).

A teoria mais frequentemente mencionada para explicar os casos de OH relacionados a lesões intratorácicas é a que envolve mecanismos neurogênicos. Segundo essa hipótese, impulsos originados das lesões torácicas viajam, via nervo vago até o tronco encefálico e iniciam um reflexo de vasodilatação nos membros, tanto por meios humorais quanto neurogênicos. A validade desta teoria reside no fato de que as lesões regredem em alguns animais submetidos à vagotomia (Madewell et al. 1978, Thompson 2007). Outra hipótese bastante aventada é a que envolve a produção de substâncias similares a hormônios ou toxinas por alguns tumores que seriam capazes de estimular o neocrescimento periosteal (Goldstraw & Walbaum 1976).

CONCLUSÕES

Com base nos dados obtidos no presente grupo de casos pode-se afirmar que:

- 1) a OH ocorreu em cães adultos a idosos;
- 2) em associação a neoplasmas intratorácicos primários ou metastáticos;
- 3) sob a forma de lesões periosteais bilaterais e simétricas;
- 4) caracterizou-se pela deposição parcialmente circunferencial de trabéculas ósseas, principalmente na diáfise dos ossos longos;
- 5) e que o diagnóstico foi prontamente estabelecido a partir do exame cuidadoso do esqueleto na necropsia, nos casos que não tinham sido diagnosticados previamente por exame clínico.

Agradecimentos.- M.E. Trost e M.A. Inkelmann são bolsistas da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). G.D. Kommers é bolsista de produtividade em pesquisa (PQ-2) do CNPq.

REFERÊNCIAS

- Anderson T.P., Walker M.C. & Goring R.L. 2004. Cardiogenic hypertrophic osteopathy in a dog with a right-to-left shunting patent ductus arteriosus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 224:1464-1466.
- Arlein M.S. & Pollock S. 1955. Chronic pulmonary osteoarthropathy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 126:195-197.
- Bergman P.J. 2001. Paraneoplastic syndromes, p.35-53. In: Withrow S.J. & MacEwen E.G. (Eds), *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Brodey R.S. & Riser W. 1969. Canine osteosarcoma: A clinicopathological study of 194 cases. *Clin. Orth. Rel. Res.* 62:54-64.
- Brodey R.S. 1971. Hypertrophic osteoarthropathy in the dog: A clinicopathologic survey of 60 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 159:1242-1257.
- Enright K., Tobin E. & Katz L.M. 2011. A review of 14 cases of hypertrophic osteopathy (Marie's disease) in horses in the Republic of Ireland. *Equine Vet. Educ.* 23:224-230.
- Ferguson N.M., Lévy M., Ramos-Vara J.A., Baird D.K. & Wu C.C. 2008. Hypertrophic osteopathy associated with mycotic pneumonia in two juvenile elk (*Cervus elaphus*). *J. Vet. Diagn. Invest.* 20:849-853.
- Filgueiras R.R., Silva J.C.P., Vilória M.I.V., Odenthal M.E., Duarte T.S. & Lavor M.S.L. 2002. Osteopatia hipertrófica em cão: relato de caso. *Clin. Vet.* 36:28-32.
- Goldstraw P. & Walbaum P.R. 1976. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and its occurrence with pulmonary metastases from renal carcinoma. *Thorax* 31:205-211.
- Grierson J.M., Burton C.A. & Brearley M.J. 2003. Hypertrophic osteopathy secondary to pulmonary sarcoma in a cat. *Vet. Comp. Oncol.* 1:227-231.
- Hammond T.N., Turek M.M. & Regan J. 2009. What is your diagnosis? Metastatic anal sac adenocarcinoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 235:267-268.
- Headley S.A., Ribeiro E.A., Santos G.J.V.G., Bettini C.M. & Mattos Júnior E. 2005. Canine hypertrophic osteopathy associated with extra-thoracic lesions. *Ciência Rural* 35:941-944.
- Heinola T., Heikkilä M., Ruohoniemi M. & Sukura A. 2001. Hypertrophic pulmonary osteopathy associated with granular cell tumour in a mare. *Vet. Rec.* 49:307-308.
- Hesslink J.W. & Van der Tweel J.G. 1990. Hypertrophic osteopathy in a dog with chronic lung abscess. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196:760-762.
- Jaffe H.L. 1958. Tumors metastatic to the skeleton, p.589-618. In: *Ibid.* (Ed.), *Tumors and Tumorous Conditions of the Bones and Joints*. Lea and Febiger, Philadelphia.
- Johnson R.L. & Lenz S.D. 2011. Hypertrophic osteopathy associated with a renal adenoma in a cat. *J. Vet. Diagn. Invest.* 23:171-175.
- Leighton R.L. & Stoyak J.M. 1953. Hypertrophic osteoarthropathy resulting from metastasis to the lungs in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 123:437-440.
- Liptak J.M., Monnet E., Dernel W.S. & Withrow S.J. 2004. Pulmonary metastaticity in the management of four dogs with hypertrophic osteopathy. *Vet. Comp. Oncol.* 1:1-12.
- Madewell B.R., Nyland T.G. & Weigel J.E. 1978. Regression of hypertrophic osteopathy following pneumonectomy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 172:818-821.
- Madewell B.R. 1981. Neoplasms in domestic animals: a review of experimental and spontaneous carcinogenesis. *Yale J. Biol. Med.* 54:111-125.
- Mair T.S., Dyson S.J., Fraser J.A., Edwards G.B., Hillyer M.H. & Love S. 1996. Hypertrophic osteopathy (Marie's disease) in Equidae: A review of twenty-four cases. *Equine Vet. J.* 28:256-262.
- Martin S.W., Pennock P.W. & Pass D. 1971. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in a cow. *Can. Vet. J.* 12:129-131.
- Pancierà R.J., Mathew J.S., Ewing S.A., Cummings C.A., Drost W.T. & Kocan A.A. 2000. Skeletal lesions of canine hepatozoonosis caused by *Hepatozoon americanum*. *Vet. Pathol.* 37:225-230.
- Seiler R.J. 1979. Primary pulmonary osteosarcoma in a dog with associated hypertrophic osteopathy. *Vet. Pathol.* 16:369-371.
- Thompson K. 2007. Diseases of bones, p.2-180. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (Eds), *Pathology of Domestic Animals*. Vol.1. 5th ed. Academic Press, San Diego.
- Weisbrode S.W. 2007. Bone and joints, p.1075-1076. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (Eds), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4th ed. Mosby, St Louis.
- Wilton G.S. & Graesser F.E. 1967. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in a mink. *Can. Vet. J.* 8:77-78.