

Tumor maligno da bainha de nervo periférico e osteopatia hipertrófica em cadela

Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Hypertrophic Osteopathy in a Bitch

Amabile Arruda de Souza e Silva, Rubia Avlade Guedes Sampaio, Camila Pereira da Silva,
Rafael Lima de Oliveira, Débora Monteiro Navarro Marques de Oliveira & Ricardo Barbosa Lucena

ABSTRACT

Background: Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) are rare, aggressive, relapsing, metastatic cutaneous neoplasms of mesenchymal origin. So far, no account on the association of this disease with hypertrophic osteopathy (HO) in dogs is available in the literature. Current theories on the possible causes of HO suggest that this disease may be triggered by a primary neoplasm as well as by its metastasis. The objective of this work is to report the clinical, cytological, radiographic, histopathological, and immunohistochemical aspects of a dog affected by MPNST and HO.

Case: A 13-year-old female mongrel dog was presented with a history of ulcerated nodular lesion on the skin of the flank. Several ulcerated and non-ulcerated tumors were observed on the thorax, neck, and head at the physical exam. Cytological examination of the nodules revealed presence of mesenchymal cells with a malignant aspect. Complete blood count revealed anemia. There were no alterations in the biochemical tests performed. Thoracic radiographs showed presence of a nodular interstitial pattern in the cranial, medial, and caudal lobes of the lungs. To improve quality of life of the patient, the veterinary team opted for surgical excision of the tumoral ulcerations. Slight claudication in the pelvic limbs was noticed prior to the surgery. Histopathological analyses of the excised nodules verified the existence of malignant mesenchymal neoplasia, which was categorized as peripheral nerve sheath tumor after immunohistochemical examination. Additional cutaneous tumors emerged after surgical excision, along with increased claudication, edema, and pain in the legs. Complete blood count revealed persistent anemia, lymphopenia, monocytosis, and neutrophilia. Radiographs showed an increase in the number and size of the nodules. Radiography of the limbs showed presence of palisading periosteal reaction, and increased radiopacity and volume in the adjacent soft tissues. Doxorubicin and vincristine were administered, but the patient died one week after commencement of the treatment.

Discussion: Cytology suggested presence of a malignant neoplasm of mesenchymal origin, and the histopathological and immunohistochemical exams substantiated the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumor. Macroscopic and histopathological examinations revealed characteristics similar to those described for MPNST in the literature. Positive immunohistochemical reactions for the markers NSE and CD56 determined the diagnosis of MPNST in spite of being negative for S-100, which could represent a consequence of variability in expression and cell differentiation. MPNST exhibits a variable distribution among breeds; it is more predominant in male and elder dogs. Animals exhibiting neoplastic lesions in the thorax, abdomen, head and neck show a high incidence of metastasis after surgical removal of these lesions. The clinical signs of MPNST were unspecific; the alterations observed in the four limbs were observed concomitantly with the diagnosis of hypertrophic osteopathy (HO), and could be due to this condition rather than MPNST. Histopathological analysis of the pulmonary neoplasms was not possible. However, there is strong suspicion that the pulmonary lesions were a consequence of MPNST metastasis, which could be the underlying cause of the reemergence of the cutaneous nodules. We believe that HO was caused by the thoracic tumors because the clinical signs became more intense after the increase in the nodules found in the lungs. The difficult diagnosis of MPNST could be the reason for this type of tumor is rarely identified. MPNST should always be included in the differential diagnosis for cutaneous tumors, and the possibility that HO represents a consequence of these tumors should be considered.

Keywords: canine, biopsy, neoplasm, ultrasonography, cystotomy.

Descritores: canino, biopsia, neoplasma, ultrassonografia, cistotomia.

DOI: 10.22456/1679-9216.100522

Received: 17 October 2019

Accepted: 27 February 2020

Published: 23 March 2020

Hospital Veterinário, Centro de Ciências Agrárias (CCA), Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Areia, PB, Brazil. CORRESPONDENCE: R.A.G. Sampaio [amabilearruda@hotmail.com] & R.B. Lucena [ricardolucena@cca.ufpb.br]. Hospital Veterinário - CCA, Campus II, UFPB. CEP 58397-000 Areia, PB, Brazil.

INTRODUÇÃO

Os tumores cutâneos são neoplasmas frequentes em cães e podem ser de origem epitelial, mesenquimal ou melanocítica. Dentre os tumores mesenquimais da pele existem os tumores de bainha de nervo periférico (TBNP), que são infrequentes em animais domésticos [1,10] e acometem cães de médio e grande porte, principalmente com idade entre 8 e 11 anos [1,9]. Esses neoplasmas são classificados em schwannomas, neurofibromas e perineuromas. Além disso, podem ser malignos, de acordo com sua morfologia e comportamento biológico [10].

Os tumores malignos da bainha de nervo periférico (TMBNP) são considerados neoplasmas raros e agressivos, que derivam de qualquer célula mielinizadora do sistema nervoso periférico, sendo composta basicamente por células de Schwann [5]. Geralmente, tem crescimento progressivo e infiltrativo, e desenvolve-se no tecido subcutâneo, podendo se expandir até a derme [7]. Além disso, possui caráter recidivante mesmo após sua excisão cirúrgica [2,9], metastatizando para órgãos, como pulmão, ossos e fígado [5].

Casos de OH estão geralmente relacionados a neoplasmas de origem pulmonar ou metástases de tumores distantes [13]. Além disso, pode-se originar por corpo estranho bronquial, endocardite bacteriana, infecção por *Dirofilaria immitis*, granuloma esofágico causado por *Spirocerca lupi*, entre outros [8]. Ainda não é encontrada na literatura uma associação entre TMBNP e OH em cães.

Este trabalho tem como objetivo relatar os aspectos clínicos, citológicos, radiográficos, histopatológicos e imuno-histoquímicos em um canino acometido por tumor maligno de bainha de nervo periférico e osteopatia hipertrófica.

CASO

Uma cadela, sem raça definida (SRD), de 13 anos de idade, foi encaminhada para o Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba, Areia, Paraíba, com histórico de lesão nodular ulcerada e sangramento na pele do flanco. Durante o exame físico foram observados vários tumores, alguns não ulcerados em região intercostal direita e esquerda, lado esquerdo do pescoço, cabeça e dorso. O animal foi submetido a exames complementares.

O exame citológico dos nódulos evidenciou grupos de células mesenquimais levemente

pleomórficas, com núcleos grandes e citoplasma que variava de escasso a moderado (Figura 1-A), com poucas células binucleadas. Além disso, notaram-se hemácias e neutrófilos, degenerados em sua maioria.

Os exames laboratoriais revelaram discreta anemia (Ht 34%; intervalo de referência: 37-55%) no hemograma, e na bioquímica sérica não foram encontradas alterações do padrão de referência. As radiografias de tórax mostraram espondilose anquilosante entre T3-T5 e T6-T7, campos pulmonares com presença de poucos infiltrados peribronquiais e opacificação intersticial nodular, com presença de nódulos menores que 0,5 cm em lobos pulmonares cranial, médio e caudal, sugerindo a possibilidade de neoplasia pulmonar primária ou metastática.

Em virtude das ulcerações tumorais estarem comprometendo a qualidade de vida do animal, optou-se por realizar sua excisão cirúrgica. Cinco dias antes do procedimento cirúrgico, a cadela apresentou leve claudicação de membros pélvicos. Na análise macroscópica durante o procedimento cirúrgico, observou-se que alguns dos tumores aparentavam estar apenas no subcutâneo, enquanto outros estavam aderidos a musculatura. Os fragmentos excisados foram submetidos a exame histopatológico e imuno-histoquímica.

Análises histopatológicas comprovaram a existência de uma neoplasia mesenquimal maligna. Observou-se uma massa não encapsulada, não delimitada, infiltrativa, constituída por células que variaram de fusiformes a poligonais (arranjadas) em paliçadas em um estroma fibrovascular. Essas células apresentaram moderado pleomorfismo celular, citoplasma que variou de moderado a abundante e núcleo redondo a ovalado, com evidência de nucléolo, além de atipias nucleares. As células apresentaram acentuada anisocariose e anisocitose em meio a uma amostra altamente celular, apresentando em média três mitoses por campo de aumento (Figura 1-B).

Dentre os principais diagnósticos diferenciais de TMBNP têm-se o rhabdomyosarcoma, o leiomyosarcoma, o sarcoma histiocítico, o hemangiopericitoma e o fibrossarcoma. Por apresentarem semelhanças histológicas, faz-se necessária a realização de exame imunohistoquímico para conclusão do diagnóstico [6].

Sendo assim, realizou-se a imuno-histoquímica utilizando um painel com os devidos marcadores: proteína S-100, CK Pan, NSE, CD56, GFAP, Melan A, Fator VIII e actina alfa do músculo liso, sendo

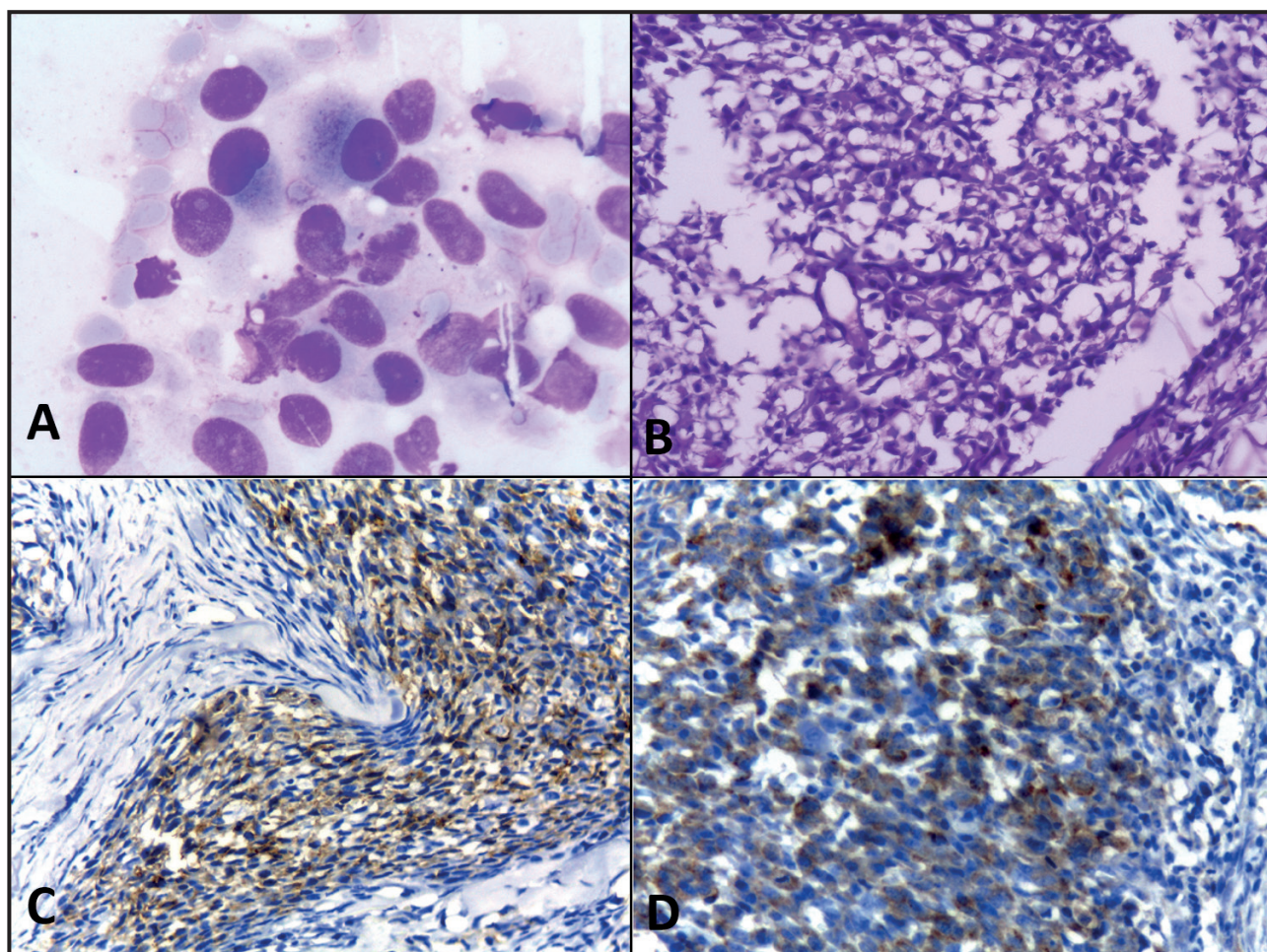


Figura 1. Tumor maligno da bainha do nervo periférico da pele de cão e seus aspectos citológicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos. A- Fotomicrografia de exame citológico evidenciando células mesenquimais levemente pleomórficas com citoplasma que varia de escasso a moderado e núcleos grandes [HE; obj.100x]. B- Nódulo cutâneo evidenciando células neoplásicas com moderado pleomorfismo celular e atipia nuclear [HE; obj.40x]. C- Imunomarcagem positiva para CD56 [contracoloração com hematoxilina de Harris; obj.20x]. D- Imunomarcagem positiva para NSE [contracoloração com hematoxilina de Harris; obj.40x].

demonstrada reatividade somente para a proteína NSE e CD-56, assim, o tumor foi classificado em tumor da bainha de nervo periférico, com características de malignidade (Figura 1-C e D).

Cerca de 30 dias após o procedimento cirúrgico e recuperação clínica do animal, mais tumores, de crescimento rápido cuja arquitetura era semelhante aos tumores que foram excisados anteriormente, cresceram em várias partes do tegumento. Além disso, intensificou-se a claudicação e o animal apresentou edema de membros torácicos e pélvicos, e um aumento de volume exacerbado e consistência firme, principalmente no membro torácico esquerdo. Novos exames laboratoriais e imaginológicos foram solicitados.

Nos exames laboratoriais foi observado anemia persistente (Ht 32% / intervalo de referência: 37-55%), linfopenia (linfócito $0,47 \times 10^9/L$ - intervalo de $1,0-4,8 \times 10^9/L$), monocitose (monócito $1,88 \times 10^9/L$

- intervalo de $0,15-1,35 \times 10^9/L$) e neutrofilia (neutrófilo $12,72 \times 10^9/L$ - intervalo de $3,0-11,5 \times 10^9/L$). A bioquímica sérica constatou que a creatinina estava 0,4, tendo um valor de referência de 0,5-1,5 mg/dL.

Foi observado no exame radiográfico de tórax campos pulmonares com infiltrados peribronquiais e opacificação intersticial nodular, com intensificação no número e tamanho de nódulos visibilizados, com distribuição difusa e tamanhos variados (0,5 cm a 3,8 cm), e dois nódulos com 1,4 cm ventral à traqueia, em topografia de mediastino (Figura 2A e 2B). Na radiografia de membros torácicos foi vista reação de periosteio em paliçada em toda a extensão do membro radiografado e aumento de radiopacidade e volume em tecidos moles adjacentes (Figura 2C e 2D).

Para tratamento optou-se pela aplicação de uma única dose de doxorubicina (dose de 30 mg/m^2) e vincristina (dose de $0,05 \text{ mg/kg}$), como medida paliativa

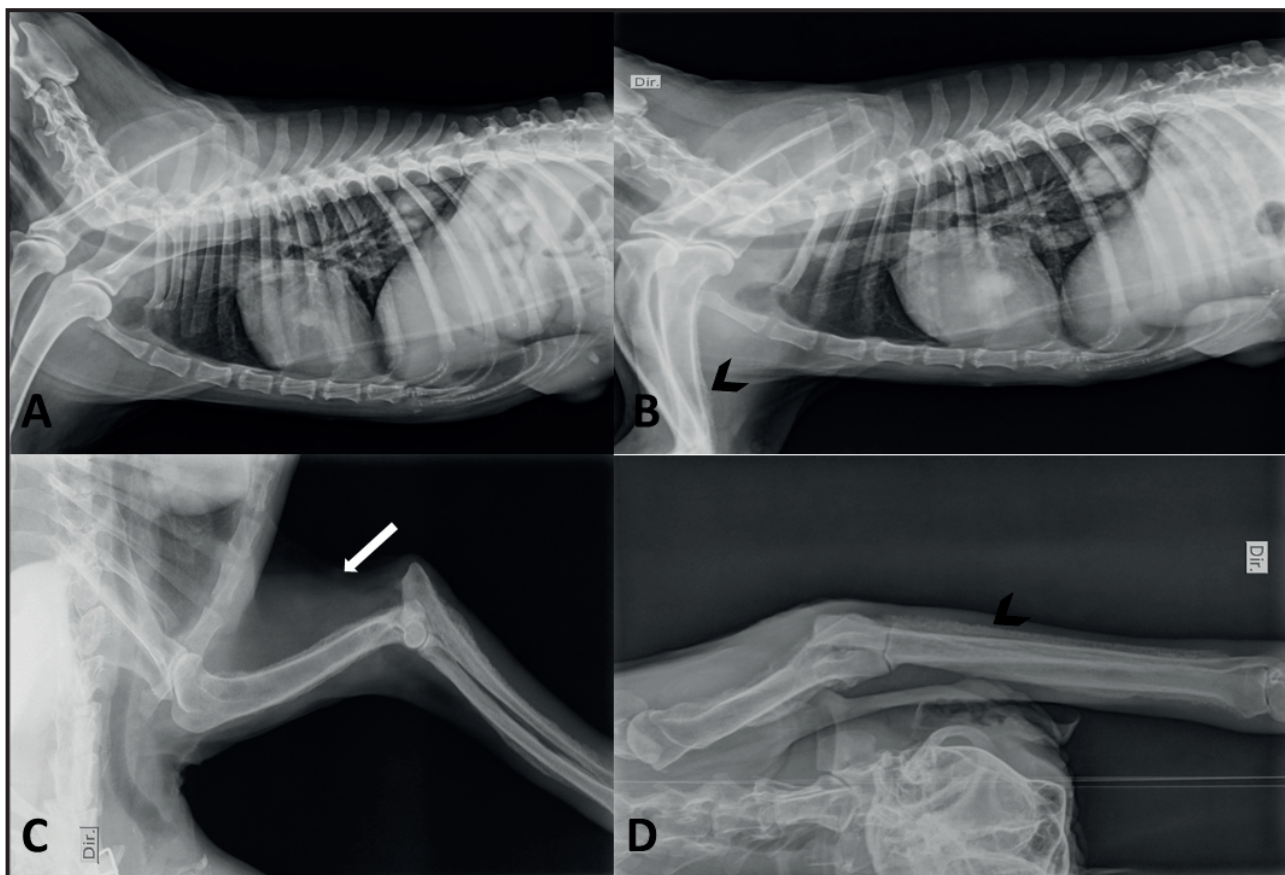


Figura 2. Aspectos radiográficos da osteopatia hipertrófica e lesão pulmonar de tumor maligno da bainha do nervo periférico cutâneo em cão. A- Projeção latero-lateral direita. Presença de padrão intersticial nodular, com visualização de nódulos de tamanhos variados (<0,5 cm) em lobos pulmonares cranial, médio e caudal. B- Projeção latero-lateral direita. Presença de padrão intersticial nodular, com intensificação no número de nódulos visualizados, distribuídos difusamente, com tamanhos variados (0,5 cm a 3,8 cm), e dois nódulos com 1,4 cm ventral a traqueia, em topografia de mediastino. Também é possível a visualização da reação de periósteo em paliçada em membros torácicos (Ponta de seta). C & D- Projeções medio-lateral e cranio-caudal de membro torácico direito. Visualização de aumento de volume e radiopacidade em tecidos moles em todo o membro (Seta branca) e reação de periósteo em paliçada, sugerindo osteopatia hipertrófica (Ponta de seta).

para retardar o avanço das metastástes. Decorridos 7 dias da administração da medicação, o animal apresentou piora clínica, cujos sinais foram apatia, anorexia, vômito e diarreia, que culminaram na morte do animal.

Os achados histopatológicos e imunohistoquímicos confirmaram o diagnóstico de tumor maligno da bainha do nervo periférico. O número de animais diagnosticados com esse neoplasma tem crescido na rotina por geralmente ser encontrado na pele. A facilidade da realização de biopsias e de exames imunohistoquímicos é responsável pelo aumento de casos diagnosticados, já que normalmente é necessário uma análise mais completa para sua classificação [1].

O exame macroscópico revelou nódulos firmes, alguns ulcerados, alguns apresentaram-se somente no subcutâneo, enquanto outros estavam aderidos à musculatura. Estes aspectos são semelhantes aos descritos na literatura quando descrevem o TMBNP como sendo tumores pobremente definidos, firmes ou

gelatinosos, nodulares ou varicosos, ulcerativos ou não, que se desenvolvem no subcutâneo, mas que podem aderir ao músculo. Além disso, podem apresentar atrofia e alopecia [7].

O exame citológico sugeriu neoplasia de origem mesenquimal, contudo o diagnóstico definitivo foi confirmado por meio de análise histopatológica, a qual mostrou um nódulo não encapsulado, infiltrativo, constituídos por células atípicas e citoplasma contendo núcleos idem atípicos. Observou-se três mitoses por campo de aumento. Estes aspectos são semelhantes aos descritos na literatura que caracterizam o TMBNP como sendo um tumor circunscrito, infiltrativo, com células de pleomorfismo leve a moderado e presença de linfócitos e mastócitos [7]. Além disso, o índice mitótico pode variar de baixo a moderado [6].

A análise microscópica evidenciou esse neoplasma como sendo maligno em decorrência da alta celularidade [7]. Apesar do descrito na literatura acerca

da morfologia desse neoplasma, a diferenciação é feita mediante exame histopatológico e imunohistoquímico. Neste, foi visto reatividade somente nos marcadores NSE e CD56, os quais levaram à conclusão diagnóstica de TBNP. Os atributos imunofenotípicos que caracterizam os TBNPs são a vimentina, proteína S-100, CD56 e CD57 [11]. A proteína S-100 e a vimentina são marcadores específicos para tipo celular de origem neural e sua expressão corriqueiramente é vista em tumores da bainha de nervo periférico em caninos e bovinos [1,10].

O exame imuno-histoquímico não apresentou reatividade ao S-100, o que pode ser justificado pelo fato de alguns tumores malignos da bainha neural terem variabilidade de expressão devido ao grau de diferenciação celular, já que tumores malignos anaplásicos ou heterogêneos da bainha do nervo periférico tendem a ser negativos para S-100 [4,5]. A reatividade ao NSE também pode ser expressa tanto para casos de TMBNPs e TBBNPs, principalmente em tumores histologicamente atípicos [4,10].

O animal em estudo era uma cadela, SRD, idosa, que apresentou nódulos no tronco e na região cervical. Em um estudo, dos 70 casos de TBNP analisados, 20 foram de TMBNP, com presença da afecção em raças como pastor alemão, pinscher, SRD, dogue alemão, husky, rottweiler, poodle, labrador, boxer, fox terrier e teckel, o que mostra uma distribuição racial bem diversificada, apesar da maioria ter sido em cachorros SRD (7/20) [1]. Há uma maior predominância desse neoplasma em machos que em fêmeas, com idade avançada [4,5,12] e piores taxas de cura pós-cirúrgica em animais que apresentaram lesões em tórax, abdômen, cabeça e pescoço, os quais apresentaram 100% de recidiva do tumor.

Os sinais clínicos apresentados não foram específicos para a suspeita de TBNP, pois o animal apresentou claudicação, edemaciação, dor e atrofia muscular em graus variados em todos os membros, sinais estes que aconteceram concomitantemente ao diagnóstico de osteopatia hipertrófica, podendo estarem associados a esta afecção. Os achados clínicos de TBNP foram diferentes dos relatados em que normalmente são observados o acometimento de um único membro, com presença de atrofia muscular e dor [12].

A suspeita clínica da osteopatia hipertrófica foi confirmada por meio de exame radiográfico, em que se visualizou neoformação óssea periosteal em paliçada ou espiculada, espessamento cortical da diáfise ou metáfise dos ossos apendiculares, além de causarem aumento de volume e radiopacidade em tecidos moles adjacentes [13].

O exame radiográfico da região torácica e membros evidenciou neoplasia pulmonar e osteopatia hipertrófica. Não foi possível a realização da análise histopatológica da neoplasia pulmonar, contudo há fortes suspeitas de que as lesões pulmonares são metástase do TMBNP, já que este induziu o aparecimento de numerosos nódulos cutâneos. A osteopatia hipertrófica pode ser causada por acometimento pulmonar ou devido às lesões neoplásicas em nervos periféricos, já que há teorias que indicam que a OH pode tanto estar associada a afecções pulmonares, como a lesões em nervos periféricos [3,13]. Todavia, acredita-se que a OH tenha sido ocasionada pelos tumores torácicos, visto que após o aumento dos nódulos pulmonares evidenciados pelas radiografias, assim como seu desenvolvimento rápido, levaram a intensificação dos sinais clínicos da OH. [3].

Conclui-se que pode ocorrer dificuldade de se chegar ao diagnóstico de tumor maligno da bainha de nervo periférico, já que o paciente pode não apresentar sinais clínicos condizentes com a afecção e somente a análise histopatológica pode não ser suficiente para sua diferenciação, sendo necessários exames mais específicos, como a imuno-histoquímica. Essas características podem contribuir para que esse tumor seja classificado como raro, mas sua raridade pode estar associada à dificuldade de diagnóstico. É importante destacar a necessidade de inclusão do tumor da bainha de nervo periférico como diagnóstico diferencial de neoplasias cutâneas, e da osteopatia hipertrófica uma consequência dessas neoplasias.

MANUFACTURERS

¹WCOR Corantes. São Paulo, SP, Brazil.

²Vetec Química Fina Ltda. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

³EasyPath Store. Idaiatuba, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Boss G.S. 2013.** Tumores de bainha de nervo periférico na pele em cães: aspectos histológicos, imuno-histoquímicos e prognóstico. 81f. Porto Alegre, RS. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Pós-Graduação em Ciências Veterinárias - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 2 **Bradley S.I., Withrow S.J. & Snyder S.P. 1982.** Nerve sheath tumor in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 18(6): 915-921.
- 3 **Cetinkaya M.A., Yardimci B. & Yardimci C. 2011.** Hypertrophic osteopathy in a dog associated with intra-thoracic lesions: a case report and a review. *Veterinární Medicina*. 56(12): 595-601.
- 4 **Chijiwa K., Uchida K. & Tateyama S. 2004.** Immunohistochemical Evaluation of Canine Peripheral Nerve Sheath Tumors and Other Soft Tissue Sarcomas. *Veterinary Pathology*. 41(4): 307-318.
- 5 **Garcia B., Ferrer M.S. & Acosta G. 2008.** Tumor maligno de la vaina de nervio periférico y neurofibromatosis. *Revista Venezolana de Oncología*. 20(1): 38-41.
- 6 **Goldschmidt M.H. & Hendrick M.J. 2002.** Tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 4th edn. Ames: Iowa State Press, pp.44-119.
- 7 **Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. 2009.** *Doenças de Pele do Cão e do Gato: Diagnóstico Clínico e Histopatológico*. 2nd edn. São Paulo: Roca, pp. 770-904.
- 8 **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.
- 9 **Mcentee M.C. & Dewey C.W. 2013.** Tumors of the nervous system. In: Withrow S.J., Vail D.M. & Page R.L. (Eds). *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5th edn. St. Louis: Saunders Elsevier, pp. 446-457.
- 10 **Pavarini S.P., Gomes D.C., Bandinelli M.B., Wouters F., Sonne L., Driemeier D. & Cruz C.E.F. 2013.** Malignant nerve sheath tumor as a cause of chronic cardiac insufficiency in cattle. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 55(7): 1-6.
- 11 **Prieto V.G. 2014.** Immunohistology of skin tumors. In: Dabbs D.J. (Ed). *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. 4th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, pp.500-503.
- 12 **Silva C.M.O., Caldeira F.M.C., Melo E.G., Ocarino N.M., Silva A.E., Guedes R.M.C., Lavalle G.E. & Serakides R. 2007.** Tumor maligno da bainha de nervo periférico em cães: relato de três casos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 59(3): 679-684.
- 13 **Trost M.E., Kommers G.D., Silva T.M., Irigoyen L.F., Figuera R.A., Barros C.S.L. & Inkelmann M.A. 2012.** Osteopatia hipertrófica em sete cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 32(5): 424-429.