Tumor maligno da bainha de nervo periférico em rim esquerdo de canino da raça whippet

Malignant Tumor of the Peripheral Nerve Sheath in a Left Whippet Canine Kidney

Rosemar de Almeida Freitas¹, Mário dos Santos Filho², Simone Neves de Campos³,
Luciana Martins Corrêa⁴, Wagner Tavares Silveira de Carvalho⁴, Matheus Abreu de Moraes⁴,
Viviane Horta Gomes⁵ & Carlos Eduardo Cotias Netto⁶

ABSTRACT

Background: Malignant tumors of the peripheral nerve sheath (MTPNS's) are considered rare tumors that can affect soft tissues. In dogs, the occurrence is more common in the nerves of the brachial plexus, but they can affect the lumbosacral plexus and cranial nerves. Rarely, they can affect spinal nerves and nerve roots and the urinary tract, especially in kidneys. The present report aims to describe a clinical case of a 10-year-old sterilized female whippet, who had a history of persistent hematuria for months, with subsequent diagnosis of MTPNS as the cause of hematuria.

Case: The patient came for evaluation with a history of persistent hematuria. Evaluation of abnormal elements and sedimentation, showed the description of numerous red blood cells and the presence of proteinuria. The abdominal ultrasound revealed a left kidney with enlarged dimensions, irregular contour, loss of corticomedullary definition. The urinary vesicle showed an increase in cellularity. On physical examination, the patient had vital parameters within the normal range. A Snap 4DX® Plus exam was requested, which showed a reaction for *Dirofilaria immitis*. With this result, it was initially suspected that renal vasculitis. After starting the treatment, the patient started to present normal colored urine. However, after the end of this period, the patient returned to hematuria. After six months of treatment and without justification for the permanence of hematuria, urethrocystoscopy was indicated, which revealed a urinary vesicle with a hemorrhagic focus. A urinary bladder wall biopsy was performed, which showed no changes. Four months after the urethrocystoscopic exam, the patient had her first azotemic crisis. This time that the left renal neof ormation observed on ultrasound examination. With the discovery of the origin of the problem, a therapeutic approach could be instituted, consisting of the left nephrectomy. The histopathological analysis showed malignant spindle cell neoplasia. Immunohistochemical analysis in peroxidase revealed positivity for the markers, concluding the diagnosis as a tumor of the peripheral nerve sheath. Seven months after surgery, a new ultrasound examination of the abdominal region, as well as tests for the assessment of renal function, all of which were within normal parameters.

Discussion: Most of the MTPNS originate in the peripheral nerves and in the cranial nerve sheath, but it can rarely originate in the abdominal cavity, as in the case reported here, in which the origin was renal. Such neoplasms are not common in dogs, with an incidence of 0.5%. The age of the affected dogs is, on average, nine years for the appearance of the neoplasia, with females with the highest frequency of occurrence. Both data corroborate the patient's age at the time of diagnosis. This is a tumor that is considered to be highly malignant and progressive, which did not occur in the patient in question, since she had a history of persistent hematuria for a long period, with no manifestation of the presence of the tumor on imaging. Still regarding the clinical manifestation of the patient's persistent hematuria, the same occurrence can be observed in a human patient who also reported a history of persistent hematuria and, like the patient in the report, not associated with any other clinical signs. It is important to differentiate this type of neoplasia from the others, because in many cases, the histological patterns are similar, making the performance of immunohistochemistry essential for the diagnosis. Renal MTPNS is rare in humans, and in dogs it is no different. This fact makes it difficult to describe the prognosis. Thus, efforts should be considered for the early diagnosis of peripheral nerve neoplasms, in view of their low response to available halopathic treatments and taking into account the rare aspect and evolution of this disease.

Keywords: cães, nefrologia, neoplasia, raiz nervosa espinhal, imuno-histoquímica.

Descritores: dogs, nephrology, neoplasm, spinal nerve root, immunohistochemistry.

DOI: 10.22456/1679-9216.102103

Received: 17 April 2020

Accepted: 8 October 2020

Published: 3 November 2020

¹Universidade Castelo Branco (UCB), Rio de Janeiro, RJ, Brazil. ²Universidade de Vassouras (UniVass), Vassouras, RJ. ³M.V. Autônoma, ⁴Clínica Veterinária Dom Veterinário & 6H & Diagnóstico, Rio de Janeiro. ⁵Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Seropédica, R.J. CORRESPONDENCE: R.A. Freitas [rosemar@castelobranco.br]. Clínica Veterinária da UCB. Av. Brasil n. 9727. CEP 21012-351 Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

INTRODUÇÃO

Os tumores malignos da bainha do nervo periférico (TMBNP's) são considerados tumores raros que podem acometer tecidos moles, bem como regiões de extremidades [3]. Geralmente surgem de ramos nervosos ou bainhas das fibras nervosas periféricas, derivadas de células de Schwann ou de fibroblastos perineurais, ou de ambos. Não há diferenciação de padrões e de subclassificações dos TMBNP's na Medicina Veterinária, sendo referidos como schwannoma ou tumor de bainha de nervo [1]. Em cães, a ocorrência é mais comum nos nervos do plexo braquial, mas podem afetar o plexo lombossacral e nervos cranianos, principalmente vestibulococlear, trigêmio e oculomotor. Raramente, podem acometer nervos e raízes nervosas espinhais [7] e as vias urinárias, especialmente em rins [12].

Os TMBNP são altamente agressivos e invasivos, tendo relatos de altas taxas de recidiva. É considerado um tumor potencialmente metastático, sendo os pulmões o órgão de predileção. O tratamento tem por objetivo a excisão cirúrgica e com ampla margem, pois tem alto potencial de invasibilidade para tecidos adjacentes [6]. A quimioterapia entra como tratamento paliativo, sendo recomendado o uso dos seguintes agentes quimioterápicos: vincristina, doxorubicina e a ciclofosfamida. Nos pacientes, os quais a excisão cirúrgica não foi realizada com ampla margem, os tumores tendem a recidivar. No entanto, a abordagem cirúrgica é considerada o tratamento de eleição para este tumor [7,8].

Desta forma, o presente relato visa descrever um caso clínico de uma whippet fêmea esterilizada, de 10 anos, que apresentava o histórico de hematúria persistente por meses e dirofilariose, com posterior diagnóstico de TMBNP como causa da hematúria.

CASO

Canino fêmea castrada da raça Whippet, pesando 10 kg e com 10 anos de idade, foi encaminhada para o atendimento uronefrológico em uma clínica veterinária localizada na zona norte do Rio de Janeiro, com o histórico de hematúria persistente há seis meses (Figura 1A & 1B) e sem histórico de doenças concomitantes. O tutor relatara ainda que, durante este período, a paciente havia passado por quatro lavagens vesicais semanais e uma laparotomia exploratória vesical para identificar a origem do sangramento, entretanto sem obtenção de sucesso. Ambos os processos realizados com prévia anestesia geral.

Os exames laboratoriais realizados na ocasião (hemograma e bioquímica) eram isentos de alterações, apesar da intensa perda de sangue na urina. Na avaliação dos elementos anormais e sedimentoscopia (EAS) apresentou como única alteração a descrição de “incontáveis hemácias e presença de proteína (+++)”. Ao exame ultrassonográfico da cavidade abdominal revelou: rim direito com dimensões e relação corticomedular preservadas e rim esquerdo com as dimensões aumentadas (RE: 6,5 cm e RD: 4,35 cm), contorno irregular, perda de definição corticomedular com aumento da ecogenicidade e pelve renal ecoica sem boa definição. Já a vesícula urinária apresentou-se apenas com aumento da celularidade. Não foram observadas outras alterações relevantes em demais estruturas abdominais.

Ao exame físico, a paciente apresentava-se com todos os parâmetros dentro da normalidade (mucosas coradas, tempo de preenchimento capilar, temperatura, pulso, pressão arterial sistólica sistêmica e ausculta cardiorrespiratória), entretanto observou-se a presença de um ectoparasita (carrapato). De posse de todas estas informações foi solicitado a realização de um exame Snap 4DX® Plus¹, que é um teste confiável que baseia-se na detecção de anticorpos para diagnóstico dos seguintes patógenos: *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophila* e *Borrelia burgdorferi*, bem como antígeno para presença de *Dirofilaria immitis*, o qual foi positivo. Com este resultado, suspeitou-se inicialmente de tratar-se de uma vasculite renal por imunocomplexo secundário a presença das microfilárias, sendo em seguida iniciado o tratamento para microfilária com cloridrato de doxiciclina (Doxifin®)² [10 mg/kg/BID/VO/30 dias], juntamente com a imidacloprida associada a moxidectina tópica (Advocate®)³ [de forma mensal] e a prednisona (Meticorten®)⁴ [1 mg/kg/SID/VO/10 dias], com posterior redução. Procedeu-se também a avaliação ecocardiográfica a qual revelou que a paciente se enquadrava no estágio B1 da doença valvar, não havendo necessidade de tratamento, e não foram visualizados vermes adultos, embora esta avaliação seja subjetiva e a pesquisa de antígeno revele que tenha sua presença. Após iniciar o tratamento (72 h depois), a paciente passou a apresentar urina com coloração macroscopicamente normal, sendo recomendada a manutenção da prednisona por mais 20 dias. Entretanto, após o término do referido período de tratamento com a prednisona, paciente voltou a apresentar hematúria fazendo-se necessário o retorno a esta medicação, pois sempre que se tentava reduzir sua posologia, a hematúria retornava.

Passados 6 meses de tratamento e mesmo não havendo mais a presença das microfilárias, ausência de inflamação vesical, de neoformação renal e de infecções urinárias nos exames ultrassonográficos que justificassem a permanência da hematuria sempre que se tentava retirar a prednisona, foi realizada uma uretroscopia que revelou não haver alterações em vestibulo vaginal, esfíncter uretral e uretra. Já a vesícula urinária, apresentava uma mucosa regular normocorada e a presença de um foco hemorrágico em abertura ureteral esquerda (Figura 2), além da presença de fio de sutura aderente a mucosa localizada no polo cranial (Figura 3). Fio este decorrente da laparotomia vesical exploratória que foi realizada na paciente antes da consulta nefrológica. Procedeu-se a realização de uma biopsia da parede da vesícula urinária a qual não se obteve qualquer alteração.

Aproximadamente após 4 meses da realização do exame uretroscópico, a paciente teve sua primeira crise azotêmica (ureia: 458,8 mg/dL [Ref.: 21,0-60,0 mg/dL] e creatinina: 8,6 mg/dL [Ref.: 0,5-1,4 mg/dL]), associada a uma hiperfosfatemia (fósforo: 22,5 mg/dL [Ref.: 2,6-6,2]) e a hipercalemia (potássio: 6,3 mEq/L [Ref.: 4,4-5,4 mEq/L]); mas sem alteração hematológica relevante. Tais alterações a levou a ser internada e somente neste momento de crise aguda, que se manifestou a neoformação renal esquerda, vista ao exame ultrassonográfico, cujo o laudo descrevia as seguintes alterações: rim esquerdo aumentado, apresentando formato anatômico e contornos regulares, arquitetura renal alterada por formação heterogênea, medindo aproximadamente 3,8 cm x 3,5 cm, hipoecóica e irregular, que distende a pelve e altera totalmente a arquitetura hilar e pélvica. Região cortical hiperecóica. Notou-se ainda deformação da artéria e veia renal. Já o rim direito, apresentou discreta perda de relação córtico-medular (Figura 4).

Sabendo-se a origem primária do problema e após estabilização da paciente, foi possível instituir uma conduta terapêutica efetiva, que consistiu da nefrectomia esquerda, sendo possível a visualização direta da tumoração de aspecto multilobulado na região de pelve renal (Figura 5A e 5B). Anterior à realização do procedimento cirúrgico, foi realizado exame radiográfico do tórax seguido de avaliação cardíaca, os quais foram isentos de alterações relevantes de nota.

Após o procedimento cirúrgico, a paciente manteve-se internada por apenas 48 h, pois a mesma

apresentou uma excelente recuperação, não só observada no exame clínico como também nos exames laboratoriais, representados pela redução da uréia de 90 mg/dL, creatinina de 1,8 mg/dL, fósforo de 5,1 mg/dL e potássio de 5,0 mEq/L. Na alta médica foram prescritas as seguintes medicações: dipirona (Novalgina®)⁵ [25 mg/kg/TID/VO/7 dias], cloridrato de tramadol (Tramal®)⁶ [4 mg/kg/VO/BID/10 dias], amoxicilina com clavulonato de potássio (Clavulin BD®)⁷ [15 mg/kg/VO/BID/15 dias] e omeprazol (Peprazol®)⁸ [1 mg/kg/VO/BID/15 dias], combinado ao tratamento tópico da ferida cirúrgica com rifamicina sódica spray (Rifocina®)⁵ [durante 15 dias].

A análise histopatológica da peça cirúrgica exibiu neoplasia maligna de células fusiformes, com crescimento vertical para o parênquima renal, apresentando citoplasma eosinofílico a levemente vacuolado, núcleo pleomórfico, alongado ou arredondado, nucléolos proeminentes e moderado número de mitoses. Estavam organizadas em lóbulos por traves de tecido conjuntivo e, entremeado, havia neovascularização e acentuada hemorragia (Figura 6A). A análise imuno-histoquímica em peroxidase revelou positividade para os marcadores Vimentina⁹, S-100⁹, CD56⁹, Enolase neurônio-específica (NSE)⁹ e produto do gene da proteína 9.5 (PGP 9.5)⁹ [Figura 6B-F], concluindo o diagnóstico como tumor maligno da bainha do nervo periférico.

Após este desfecho e dada a principal recomendação de tratamento como sendo a remoção cirúrgica com ampla margem, optou-se por não realizar a quimioterapia seguindo-se apenas o acompanhamento trimestral da paciente com exames laboratoriais e de imagem. Sendo assim, após seis meses da realização da cirurgia paciente segue, clínica e laboratorialmente, estável, sem azotemia, mantendo o tratamento para a dirofilariose e com a urina de coloração amarelada, sem presença de sangue na observação macroscópica e microscópica (Figura 7).

Passados 7 meses após a cirurgia, foi solicitado novo exame ultrassonográfico da região abdominal e avaliação radiográfica da cavidade torácica, bem como exames de avaliação da função renal (creatinina sérica), estando todos dentro dos parâmetros de normalidade. A paciente segue clinicamente muito bem e sem tratamento com quimioterápico. Contudo, segue o protocolo de tratamento para dirofilariose e com acompanhamento trimestral dos exames de sangue e de imagem.

Figura 1. Imagens (A & B) ilustrando a hematúria apresentada pela paciente no momento da primeira consulta uronefrológica.

Figura 2. Imagem urocistoscópica da vesícula urinária demonstrando o sangramento proveniente da abertura ureteral esquerda (setas preenchidas) e a presença de edema de mucosa na região (contorno de setas).

Figura 3. Imagem urocistoscópica da vesícula urinária demonstrando a presença do fio de sutura (seta preenchida) com debris celulares ao seu redor.

Figura 4. A- Imagem do rim direito com discreta perda de relação córtico-medular. B- Imagem do rim esquerdo ilustrando a perda de definição córtico-medular e espessamento da camada cortical (seta preenchida) e a presença da massa em região de pelve renal (contorno de seta) vista ao exame ultrassonográfico.

Figura 5. Imagem ilustrando a superfície externa do rim esquerdo. A- Vasos intensamente congestionados (seta preenchida) sob o rim esquerdo, com a presença da formação tumoral (contorno de seta) após a nefrectomia. B- Superfície de corte renal apresentando tumoração de aspecto lobulado na região da pelve renal (seta preenchida).

Figura 6. Fotomicrografia da neoplasia renal. A- Corte histológico em hematoxilina e eosina mostrando células fusiformes malignas em feixes entrelaçados, apresentando citoplasma eosinofílico, núcleo grande, pleomórfico e nucléolos proeminentes (400x). B→F- Marcação imuno-histoquímica das células neoplásicas apresentando positividade para Vimentina (200x), S-100 (600x), CD56 (400x), NSE (400x) e PGP 9.5 (200x), respectivamente.

DISCUSSÃO

Os TMBNP, em sua grande maioria, originam-se nos nervos periféricos e na bainha dos nervos cranianos [13], tendo como localização mais frequentes a região de tronco, extremidades, ou ainda em topografia de cabeça e pescoço; e mais raramente o mesmo pode origem na cavidade abdominal como o ocorrido no caso relatado, no qual a origem foi renal [6]. Tais neoplasias não são comuns em cães, apresentando incidência de 0,5% [5] e em torno de 27% de todas as neoplasias do sistema nervoso de cães [2].

A idade dos cães acometidos é entre 5 e 12 anos, com idade média de 9 anos para o surgimento da neoplasia [5]. Alguns autores citam as fêmeas com a maior frequência de ocorrência. Ambos os dados corroboram com a idade da paciente na ocasião do diagnóstico da presença da massa [4].

Este é um tumor tido como altamente maligno que tende a crescer mais lenta [7] e progressivamente, o que não ocorreu na paciente em questão, já que a mesma vinha com histórico de hematúria persistente por longo período de tempo, mas que, no entanto, em

Figura 7. Imagem ilustrando a coloração da urina da paciente, 48 h após procedimento cirúrgico de nefrectomia esquerda.

nenhum momento manifestou a presença da tumoração ao exame de imagem, demonstrando apenas a imagem de um rim compatível com processo senil [8].

Ainda com relação à manifestação clínica de hematúria persistente na paciente, anterior ao diagnóstico da massa renal, o mesmo ocorrido pode ser observado em um paciente humano o qual também relatara histórico de hematúria persistente há 8 meses; e tal como a paciente do relato, não associada com quaisquer outros sinais clínicos [13].

É importante a diferenciação deste tipo de neoplasia das demais como o hemangiopericitoma, fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno e leiomiossarcoma, pois em muitos casos, os padrões histológicos são semelhantes, tornando a realização da imuno-histoquímica imprescindível para o diagnóstico definitivo do tipo de tumor existente [4].

Quanto ao tratamento, o de eleição é a ressecção cirúrgica total, pois esta é considerada uma neoplasia maligna resistente ao tratamento quimioterápico e a radioterapia em virtude do seu crescimento lento e progressivo ora abordado [8,12] e por essa razão, associado à localização do tumor (rim esquerdo) e aos

efeitos nefrotóxicos dos fármacos quimioterápicos, optou-se pela não utilização de fármacos quimioterápicos no pós-operatório, tendo em vista que a ressecção da massa foi com ampla margem e ao fato de haver apenas o rim direito agora para manutenção da homeostase corporal.

O TMBNP de origem renal também é de frequência rara em humanos com apenas 4 casos relatados [9,11] e em cães não é diferente, o que justifica o pouco encontro de informações do tumor acometendo esta região.

Tal fato também dificulta a descrição de um prognóstico, tendo em vista que os relatos de recidiva desse tumor são com base em acometimento de outras regiões extra-renais.

Esforços devem ser considerados para o diagnóstico precoce das neoplasias de nervo periférico, tendo em vista sua pouca resposta aos tratamentos halopáticos disponíveis. Levando-se em conta o aspecto e evolução rara desta enfermidade, se faz cada vez mais necessário a observação dos sinais clínicos inerentes ao caso descrito, visando estabelecer os corretos meios para seu diagnóstico e estabelecimento do protocolo a

ser utilizado para o tratamento precoce e assertivo, a fim de promover um prognóstico favorável.

MANUFACTURERS

¹Idexx Brasil Laboratórios. São Paulo, SP, Brazil.

²Cobasi Comércio de Produtos Basicos e Industrializados Ltda. Jaguaré, SP, Brazil.

³Bayer A.G, Leverkusen, North Rhine-Westphalia, Deutschland.

⁴Merck Sharp & Dohme Corp. Kenilworth, NJ, USA.

⁵Sanofi Aventis Farmacêutica Inc. Paris, Ile-de-France, France.

⁶União Química Farmacêutica Nacional S.A. São Paulo, SP, Brazil.

⁷Glaxo Smith Kline Inc. Brentford, LO, UK.

⁸Libbs Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁹Cell Marque Tissue Diagnostics. Rocklin, CA, USA.

Funding. The present work was carried out with support of the Coordination of Improvement of Higher Education PersonnelBrazil (CAPES)-Financing Code 001.

Acknowledgements. Dr. Rafael Torres Neto, laboratório VetMol, Botucatu, São Paulo e a Dra. Suzana Martins Leite, Autônoma.

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 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.
- 2 Costa R.C. 2009. Neoplasias do sistema nervoso. In: Daleck C.R., De Nardi A.B. & Rodaski S. (Eds). *Oncologia em Cães e Gatos*. São Paulo: Roca, pp.411-436.
- 3 Cruz T.P.P.S., Cruz F.A.C.S., Lima S.R., Ruiz T. & Souza R.L. 2015. Schwannoma maligno cutâneo em canino. *Acta Veterinaria Brasilica*. 9(2): 185-189.
- 4 Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. 2005. Neural and perineural tumors. In: Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. (Eds). *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd edn. Ames: Blackwell Publishing Company, pp.789-796.
- 5 Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. 2009. Tumores neurais e perineurais. In: Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. (Eds). *Doenças de Pele do Cão e do Gato*. 2.ed. São Paulo: Roca, pp.770-780.
- 6 Kar M., Deo S.V., Shukla N.K., Malik A., Datta-Gupta S., Mohanti B.K. & Thulkar S. 2006. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) - clinicopathological study and treatment outcome of twenty four cases. *World Journal Surgery Oncology*. 4(55): 1-8.
- 7 Le Couteur R.A. & Withrow S.J. 2007. Tumors of the nervous system. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (Eds.) *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn. St. Louis: Saunders Elsevier, pp.676-680.
- 8 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.583-595.
- 9 Pineda R.M., Rebello C.F., Barbosa L.A., Bortolini C.M. & Cintra L.C. 2001. Neoplasia maligna de bainha do nervo periférico de origem central: relato de caso e revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 47(4): 435-439.
- 10 Rames R.A. & Smith M.T. 1999. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the prostate: a rare manifestation of neurofibromatosis. *Journal of Urology*.1(162): 165-166.

- 11 Romics I., Bach D. & Beutler W. 1992.** Malignant schwannoma of kidney capsule. *Urology*. 1(40): 453-455.
- 12 Summers B.A., Cummings J.F. & De Lahunta A. 1995.** Diseases of the peripheral nervous system. In: Summers B.A., Cummings J.F. & De Lahunta A. (Eds). *Veterinary Neuropathology*. St. Louis: Mosby, pp.472-501.
- 13 Voznesensky M.A., Yamase A. & Taylor J.A. 2009.** Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor of the Renal Pelvis. *Urologia Internationalis*. 1(83): 370-372.