



**LUCAS EMANUEL DOS SANTOS MESQUITA**

**CARACTERIZAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DAS  
NEOPLASIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA NERVOSO  
PERIFÉRICO (SNP) EM GATOS**

**LAVRAS – MG  
2024**

**LUCAS EMANUEL DOS SANTOS MESQUITA**

**CARACTERIZAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DAS NEOPLASIAS PRIMÁRIAS  
DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO (SNP) EM GATOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do curso de Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia Veterinária, para obtenção de título de Mestre.

Prof. (a) Dr. (a) Mary Suzan Varaschin

Orientadora

**LAVRAS – MG  
2024**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Santos Mesquita, Lucas Emanuel dos.

Caracterização imuno-histoquímica das neoplasias primárias do Sistema Nervoso Periférico (SNP) em gatos. / Lucas Emanuel dos Santos Mesquita. - 2023.

49 p. : il.

Orientador(a): Mary Suzan Varaschin.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2023.

Bibliografia.

1. Neurofibromas. 2. Perineuriomas. 3. Schwannomas. 3. Tumores malignos da bainha de nervo periférico.

**LUCAS EMANUEL DOS SANTOS MESQUITA**

**CARACTERIZAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DAS NEOPLASIAS PRIMÁRIAS  
DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO (SNP) EM GATOS**

**IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF PRIMARY NEOPLASMS  
OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM (PNS) IN CATS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do curso de Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia Veterinária, para obtenção de título de Mestre.

APROVADA em 31 de outubro de 2023.

Dr. Flademir Wouters – UFLA.

Dra. Rosemeri de Oliveira Vasconcelos – UNESP.

Prof. (a) Dr. (a) Mary Suzan Varaschin

Orientadora

**LAVRAS – MG  
2024**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus, por todas as coisas, pois se hoje tenho é por que Ele me deu. Sem sua graça, nada seria possível.

Aos meus pais, Manoel e Zélia, que são e sempre serão meus modelos de vida, meus maiores exemplos, os quais não mediram esforços para que eu pudesse chegar onde estou. Aos meus irmãos, Silas e Eva, pela amizade, companheirismo, e por sempre me ampararem quando eu preciso. Meu amor por vocês é infinito.

Aos meus amigos e amigas Ariela, Arthur, Fernanda, Gabriella, Letícia, Nayara, Pedro, Thamires e Thalita, que desde a graduação estão ao meu lado e mesmo à distância, nossa amizade permanece. À Laura, que, depois de anos de amizade construídos na graduação, hoje compartilhamos o dia a dia morando próximos e trabalhando na mesma cidade. Obrigado pelo apoio de sempre. À todos que me apoiam, minha eterna gratidão.

À minha orientadora Mary Suzan Varaschin, por todos esses anos compartilhando seu conhecimento e por estar sempre à disposição para ajudar. Obrigado pela orientação e por confiar a mim obrigações que me fizeram crescer profissionalmente. Agradecimento também aos professores Angelica, Djeison e Flademir que juntos colaboraram indescritivelmente na minha formação. Além de tudo, nossa convivência no dia-a-dia fez sempre com que eu me sentisse em família.

Aos meus colegas de pós-graduação, principalmente Adriana, Carolina, Daiane, Daniella, Ivam, Laís, Maíra, Maria Eduarda, Róger e Whendril, com quem convivi diariamente compartilhando todas as experiências de uma rotina. Obrigado pela amizade e pelo companheirismo durante esse tempo.

Aos estagiários e IC's do Setor de Patologia Veterinária pela ajuda e, principalmente, amizade de sempre. Um agradecimento especial para Ana Paula Lima Castro do Amaral e Isabella Guimarães Gonçalves, que sempre estiveram ao meu lado auxiliando em todas as etapas. Vocês foram essenciais para tudo acontecer. Ao Sr. Francisco, que sempre cuidou com carinho do setor e se tornou um grande amigo. Sempre recordarei das nossas conversas musicais e sobre a vida.

À Karen, no Celulavet, e Camila, no PatoVetVale, por colaborarem com materiais para realização desse projeto.

À Universidade Federal de Lavras, a todos professores e corpo técnico que foram essenciais para a minha formação profissional e pessoal.

À CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado e FAPEMIG pelo auxílio financeiro (Processo APQ-01699-22).

## RESUMO

As neoplasias primárias do sistema nervoso periférico são raras nos animais domésticos, sendo pouco relatadas em gatos. Elas são classificadas de acordo com a origem celular, mais frequentemente em schwannomas, neurofibromas, perineuriomas e tumores malignos da bainha de nervo periférico (TMBNP). Para o diagnóstico é utilizado o exame histopatológico como padrão, porém a associação com técnicas histoquímicas e imuno-histoquímicas faz-se necessária para maior precisão no diagnóstico. Dados epidemiológicos sobre a ocorrência e localização anatômica dessas neoplasias são raramente descritos no Brasil. Desta forma, o objetivo deste estudo é classificar pela histopatologia e imuno-histoquímica as neoplasias de sistema nervoso periférico de gatos, encaminhadas para diagnóstico no Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Lavras, num período de 16 anos; para o Centro de Diagnóstico Veterinário – Celulavet, Belo Horizonte – MG, num período de quatro anos; e para o Patologia Veterinária do Vale – PatoVetVale, Taubaté – SP, num período de dois anos. Foram realizados neste período 2536 exames histopatológicos em felinos, acometidos por diversas patologias. Dentre estes, foram selecionadas 55 neoplasias cutâneas e subcutâneas diagnosticadas e graduadas previamente como schwannoma e sarcoma de tecidos moles, graus I, II e III, as quais foram submetidas a marcação imuno-histoquímica (IHQ) com os anticorpos primários anti-GFAP (proteína fibrilar glial ácida), -NSE (enolase neurônio específica), -Neurofilamento, -S-100 e -NGFR (fator de crescimento de nervo). Dentre as 55 neoplasias, 34 foram consideradas originadas no SNP, representando 1,34% dentre as diversas patologias diagnosticadas em felinos. Trinta e quatro neoplasias apresentaram marcação multifocal positiva para o anticorpo anti-GFAP, e dessas, 28 também marcaram para anti-NSE, nove para anti-S100, três para anti-NF e 13 para anti-NGFR. Baseado nos achados morfológicos e imuno-histoquímicos 13 neoplasias foram classificadas como Schwannomas e 21 como TMBNP. Conclui-se que as neoplasias primárias do SNP são pouco frequentes, acometendo principalmente gatos idosos, sem raça definida e sem predileção por sexo. A localização mais afetada foi a região de cabeça e tórax e o TMBNP foi o tumor mais diagnosticado. Os marcadores recomendados para o diagnóstico IHQ destas neoplasias são o GFAP, S-100 e NGFR, porém devido a imunorreatividade variada, a busca por marcadores mais específicos deve continuar.

**Palavras-chave:** Neurofibromas; Perineuriomas; Schwannomas; Tumores malignos da bainha de nervo periférico.

## ABSTRACT

Primary neoplasms of the peripheral nervous system are rare in domestic animals, and are rarely reported in cats. They are classified, according to cellular origin most frequently into schwannomas, neurofibromas, perineuriomas and malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). For diagnosis, histopathological examination is used as standard, but the association with histochemical and immunohistochemical (IHC) techniques are necessary for accuracy in the diagnosis. Epidemiological data on the occurrence and anatomical location of these neoplasms are rarely described in Brazil. Therefore, the objective of this study is to classify by histopathology and immunohistochemistry the neoplasms of the peripheral nervous system of cats sent for diagnosis at the Veterinary Pathology Sector of the Federal University of Lavras, over a period of 16 years; to the Veterinary Diagnostic Center – Celulavet, Belo Horizonte – MG, over a period of four years; and to Patologia Veterinária do Vale – PatoVetVale, Taubaté – SP, over a period of two years. During this period, 2536 histopathological examinations were carried out on felines, affected by different pathologies. Among these, 55 cutaneous and subcutaneous neoplasms previously diagnosed and graded as schwannoma and soft tissue sarcoma, grades I, II and III, were selected, which were subjected to IHC labelling with primary antibodies anti-GFAP (glial fibrillary acidic protein), -NSE (neuron specific enolase), -Neurofilament, -S-100 and -NGFR (nerve growth factor). Among the 55 neoplasms, 34 were considered to originate in the SNP, representing 1.34% of the pathologies diagnosed in felines. Thirty-four neoplasms showed positive multifocal staining for the antibody anti -GFAP, and of these, 28 also marked for anti-NSE, nine for anti-S100, three for anti-NF and 13 for anti-NGFR. Based on morphological and IHC findings, 13 neoplasms were classified as Schwannomas and 21 as MPNST. It was concluded that primary SNP neoplasms are uncommon, affect mainly elderly cats, of no defined breed and without sex predilection. The most affected location was the head and chest region and MPNST was the most diagnosed tumor. The recommended antibodies for the IHC diagnosis of these neoplasms are GFAP, S-100 and NGFR, however, due to varied immune reactivity, the search for more specific markers must continue.

**Keywords:** Neurofibromas; Perineuriomas; Schwannomas; Malignant peripheral nerve sheath tumor.

## INDICADORES DE IMPACTO

As neoplasias primárias do sistema nervoso periférico são raras nos animais domésticos, sendo pouco relatadas em gatos. Elas são classificadas de acordo com a origem celular, mais frequentemente em schwannomas, neurofibromas, perineuriomas e tumores malignos da bainha de nervo periférico (TMBNP). O objetivo deste estudo foi classificar pela histopatologia e imuno-histoquímica as neoplasias de sistema nervoso periférico de gatos, nos estados de Minas Gerais e São Paulo. 2536 exames histopatológicos foram realizados em felinos, acometidos por diversas patologias, dos quais 34 foram consideradas originadas no SNP, representando 1,34% dentre as diversas patologias diagnosticadas em felinos. Trinta e quatro neoplasias apresentaram marcação multifocal positiva para o anticorpo anti-GFAP, e dessas, 28 também marcaram para anti-NSE, nove para anti-S100, três para anti-NF e 13 para anti-NGFR. Baseado nos achados morfológicos e imuno-histoquímicos 13 neoplasias foram classificadas como Schwannomas e 21 como tumores malignos da bainha do nervo periférico. O trabalho gera impactos científicos, principalmente relacionado ao diagnóstico dessas neoplasias em felinos, podendo contribuir para melhor identificação morfológica e futuramente auxiliar em dados de prognóstico e tempo de sobrevida para animais acometidos. Além disso, com ele, profissionais da Medicina Veterinária podem ter mais embasamento para realização de novas pesquisas, além de auxílio na rotina diagnóstica. Ele faz parte das áreas temáticas da Política Nacional de Extensão de Educação e Saúde, estando alinhado às Vidas Terrestres nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas (ONU), considerando a espécie estudada.

## **IMPACT INDICATORS**

Primary neoplasms of the peripheral nervous system are rare in domestic animals and are rarely reported in cats. They are classified according to their cellular origin, most frequently as schwannomas, neurofibromas, perineuriomas and malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). The objective of this study was to classify peripheral nervous system neoplasms in cats in the states of Minas Gerais and São Paulo by histopathology and immunohistochemistry. 2,536 histopathological examinations were performed on felines affected by various pathologies, of which 34 were considered to originate in the PNS, representing 1.34% of the various pathologies diagnosed in felines. Thirty-four neoplasms showed positive multifocal staining for the anti-GFAP antibody, and of these, 28 also stained for anti-NSE, nine for anti-S100, three for anti-NF and 13 for anti-NGFR. Based on the morphological and immunohistochemical findings, 13 neoplasms were classified as Schwannomas and 21 as malignant peripheral nerve sheath tumors. The work generates scientific impacts, mainly related to the diagnosis of these neoplasms in felines, and may contribute to better morphological identification and, in the future, assist in prognosis data and survival time for affected animals. In addition, with it, veterinary medicine professionals can have a better basis for carrying out new research, in addition to assistance in routine diagnostics. It is part of the thematic areas of the National Policy for Education and Health Extension, being aligned with Terrestrial Life in the Sustainable Development Goals (SDGs) of the United Nations (UN), considering the species studied.

## LISTA DE FIGURAS

### PRIMEIRA PARTE

Figura 1: Diagrama exemplificando a morfologia de um nervo periférico.....16

### SEGUNDA PARTE

Figura 1. Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil. A e B: aspecto microscópico do Schwannoma apresentando feixes com alta densidade celular em vários sentidos (Antoni tipo A), com anisocitose e anisocariose discretas, H.E., Barra 100 e 25µm, respectivamente.....39

Figura 2. Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil. A: Schwannoma com arranjo celular em padrão mais frouxo, H.E., barra 100µm. B: no detalhe matriz mixoide basofílica clara (\*) (Antoni tipo B). H.E., barra 25µm.....39

Figura 3. Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil. Schwannoma com padrão misto entre arranjo de células com aspecto de feixes (\*) associado a aspecto frouxo (\*\*) (Antoni tipos A e B). H.E., barra 200µm.....40

Figura 4. Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil. Fibras colágenas evidenciadas pela coloração de Tricrômico de Masson. Marcação pericelular discreta para fibras colágenas (em azul) em Schwannoma (A) e Tumor maligno de bainha de nervo periférico (B). Schwannoma com marcação moderada (C), a acentuada (D), barra 50µm.....41

Figura 5. Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil. Imunomarcção em Schwannoma: Anti-GFAP (A), citoplasmática difusa e acentuada em feixes de células fusiformes. DAB, barra 200µm. Anti-NF (B), citoplasmática multifocal moderada em células com padrão mais frouxo. DAB, barra 25µm. Anti-S-100 (C), nuclear e citoplasmática difusa e acentuada em feixes de células fusiformes. DAB, barra 25µm. Anti-NSE (D), citoplasmática multifocal discreta. DAB, 25µm. Anti-NGFR (E e F), citoplasmática difusa e acentuada em células fusiformes. DAB, barra 200 e 25µm respectivamente.....43

Figura 6. Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil. Imunomarcção em TMBNP: Anti-GFAP (A), citoplasmática difusa e acentuada em feixes de células fusiformes. DAB, barra 25µm. Anti-NF (B),

citoplasmática multifocal moderada em células com padrão mais frouxo. DAB, barra 25 µm. Anti-S-100 (C), nuclear e citoplasmática difusa e acentuada em células fusiformes. DAB, barra 25 µm. Anti-NSE (D), citoplasmática multifocal discreta. DAB, barra 25 µm. Anti-NGFR (E), citoplasmática difusa e acentuada, DAB, barra 50 µm. (F) citoplasmática escassa em células multinucleadas e com pleomorfismo acentuado. DAB, barra 25 µm.....44

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Diagnóstico diferencial e imunorreatividade dos subtipos de tumores da bainha de nervos periféricos (PNST), utilizando anticorpos para vários marcadores celulares específicos em tecidos fixados em formol.....	18
---	----

## **LISTA DE TABELAS**

- Tabela 1 - Anticorpos utilizados em marcação imuno-histoquímica de neoplasias primárias do sistema nervoso periférico de gatos.....37
- Tabela 2 - Característica histológica, histoquímica e de imunorreatividade das neoplasias primárias do SNP em gatos.....42
- Tabela 3 - Diagnóstico sugestivo e imunorreatividade anti-GFAP, -NF, -S100 e -NSE das neoplasias classificadas como sarcoma de tecido moles em gatos.....49

## SUMÁRIO

### PRIMEIRA PARTE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Nervos periféricos</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Neoplasias do Sistema Nervoso Periférico</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Schwannoma</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Neurofibroma</b> .....	<b>20</b>
<b>2.2.3</b>	<b>Perineurioma</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2.4</b>	<b>Tumor maligno da bainha de nervo periférico</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2.5</b>	<b>Ganglioneuroma e Ganglioneuroblastoma</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2.6</b>	<b>Neuroblastoma Periférico</b> .....	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>28</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>29</b>
	<b>SEGUNDA PARTE: ARTIGO</b> .....	<b>33</b>
	<b>Artigo 1: Aspectos patológicos das neoplasias primarias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil: estudo retrospectivo</b> .....	<b>34</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>36</b>
<b>2.1</b>	<b>Origem das amostras e exame histopatológico, histoquímico e imuno-histoquímico</b> .....	<b>36</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>47</b>
	<b>ANEXO</b> .....	<b>49</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As neoplasias do sistema nervoso periférico (SNP) são raras na maioria das espécies domésticas, mas acometem principalmente caninos (BERGMANN *et al.*, 2009; BOOS *et al.*, 2015; CHIJIWA *et al.*, 2004; SFACTERIA *et al.*, 2015; VIOTT *et al.*, 2007), sendo também relatadas em felinos (BROSINSKI *et al.*, 2012; SCHULMAN *et al.*, 2009), bovinos (PAVARINI *et al.*, 2013), equinos (NIKOLAOU *et al.*, 2015), suínos (RESENDE *et al.*, 2015) e caprinos (VEAZEY *et al.*, 1993). Os sinais clínicos são variáveis e estão associados ao nervo acometido, podendo ocorrer desde sinais respiratórios, como dispnéia (SFACTERIA *et al.*, 2015), a distensão abdominal (BERGMANN *et al.*, 2009) e paresia de membros (CHIJIWA *et al.*, 2004).

Estas neoplasias são genericamente descritas como tumores da bainha de nervos periféricos, mas sua classificação em schwannomas, neurofibromas, perineuriomas e tumores malignos da bainha de nervo periférico (TMBNP) ocorrem de acordo com a origem e o grau de diferenciação celular (HIGGINS *et al.*, 2017). Entretanto, na Medicina Veterinária a sensibilidade e especificidade de marcadores exclusivamente expressos por tumores da bainha de nervos periféricos em animais são pobremente relatados (TEIXEIRA *et al.*, 2016). Além disso, há poucos relatos sobre a frequência destas neoplasias em animais no Brasil (VIOTT *et al.*, 2007, PAVARINI *et al.*, 2013; BOOS *et al.*, 2015).

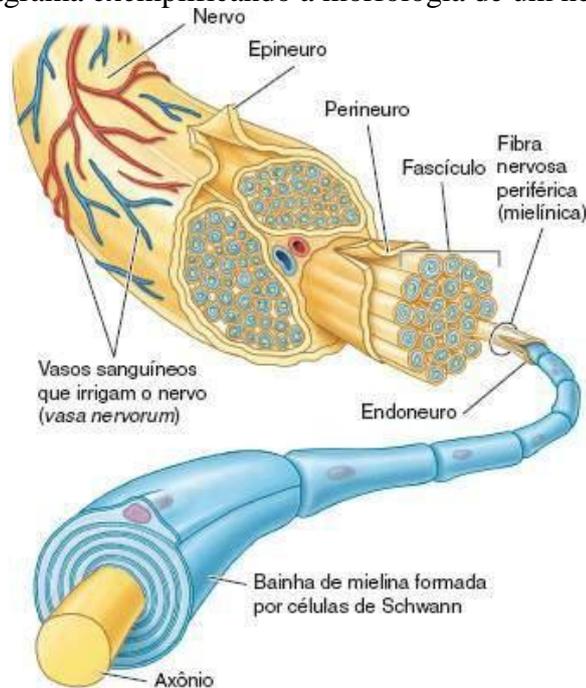
Esse estudo tem como objetivo caracterizar morfológicamente e por meio da imunohistoquímica as neoplasias do sistema nervoso periférico de gatos diagnosticados no Setor de Patologia Veterinária da UFPA num período de 16 anos, no Laboratório Celulavet – Centro de Diagnóstico Veterinário, Belo Horizonte, Minas Gerais, num período de quatro anos e do Laboratório PatoVetVale – Patologia Veterinária do Vale, Taubaté, São Paulo, no período de dois anos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Nervos periféricos

Os nervos periféricos (FIGURA 1) são constituídos de axônios de neurônios motores ou sensitivos, compreendendo tanto raízes dorsais quanto ventrais, intra ou extradurais. Os axônios são envoltos pelas células de Schwann, que são responsáveis pela formação da bainha de mielina no sistema nervoso periférico. Já os axônios, mielinizados ou não, são isolados individualmente um dos outros por uma fina camada de fibroblastos produtores de colágeno, formando a fibra nervosa. Quando ocorre o agrupamento desses axônios, eles são organizados em fascículos, os quais são circundados por uma camada de células perineurais, como células de Schwann modificadas. Entre os fascículos nota-se ainda vasos sanguíneos e linfáticos, responsáveis pela irrigação e drenagem local, fibroblastos produtores de colágeno, adipócitos, histiócitos, formando assim o epineuro colagenoso externo (HIGGINS *et al.*, 2017; JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2018).

Figura 1 - Diagrama exemplificando a morfologia de um nervo periférico.



Fonte: <https://medium.com/mundo-molecular/sistema-nervoso-resumo-geral-9aa58a111256>. Acesso em agosto de 2022.

## 2.2 Neoplasias do Sistema Nervoso Periférico

Neoplasias primárias do sistema nervoso periférico (SNP) são relativamente raras na maioria das espécies animais, com exceção do cão e numa menor proporção do gato, pois estes vivem próximos aos seus tutores e familiares, permitindo desta forma que atinjam idades em que esses tumores se tornam mais prevalentes (HIGGINS *et al.*, 2017). Estas apresentam uma incidência de 0,5 a 2% quando comparadas as demais neoplasias dos pequenos animais (CAPLAN, 2012; COSTA, 2016; SOUZA *et al.*, 2006, SCHULMAN *et al.*, 2009).

Os tumores malignos de SNP são geralmente descritos na rotina diagnóstica como sarcomas em tecidos moles (STM), e graduados de acordo com as características de malignidade, pois morfológicamente podem ser difíceis de distinguir de outras neoplasias mesenquimais, como o fibrossarcoma, mixossarcoma, tumores de bainha de nervo periférico (com exceção do plexo braquial), hemangiopericitomas, sarcomas indiferenciados, sarcoma pleomórfico com células gigantes e algumas vezes lipossarcomas (DOBROMYLSKYJ *et al.*, 2021, DENNIS *et al.*, 2011). A classificação dos tumores do SNP ocorre de acordo com a origem e o grau de diferenciação celular, sendo os quatro principais subtipos o Schwannoma (tumor benigno de células de Schwann), neurofibroma (mistura de células de Schwann, células epineurais e fibroblastos), perineurioma (composto exclusivamente de células perineurais) e o tumor maligno da bainha de nervo periférico (TMBNP) (células de Schwann e fibroblastos, excluindo tumores originados de tecidos de fora do epineuro). Para o diagnóstico preciso, muitas vezes, faz-se necessário a utilização da técnica de imunohistoquímica, sendo demonstrado no Quadro 1 a imunorreatividade destas neoplasias para alguns anticorpos comerciais. Outros tumores podem ocorrer no SNP entre eles os ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas e neuroblastoma periférico (HIGGINS *et al.*, 2017).

Quadro 1 – Diagnóstico diferencial e imunorreatividade dos subtipos de tumores da bainha de nervos periféricos (PNST), utilizando anticorpos para vários marcadores celulares específicos em tecidos fixados em formol.

<b>Marcador</b>	<b>Schwannoma</b>	<b>Neurofibroma</b>	<b>Perineurioma</b>	<b>TMBNP</b>
Vimentina	+ (até 90%*)	+	+	+
GFAP	+ 40%	-	-	- ou variável
Leu-7 (CD56)	+ 50%	-	-	+ 30%
Laminina	+ 90%	+ Variável	+ 90%	+ Variável
Colágeno IV	+90%	+	+ 90%	+ Variável
NF200/periaxina	+	+	+	+
S100	+ Variável	+ Variável	+ 80%	+ Variável
NGFR	+ 90%	NA	Não Avaliado	+60%
Claudin 1	-	+ Variável	+90%	+ Variável
SMA, desminamiogénica	-	-	-	-
SOX -10	+	+	+	+

Adaptado de: HIGGINS *et al.*, 2017. \*KEGLER *et al*, 2014. TMBNP, tumor maligno da bainha de nervo periférico; GFAP, proteína ácida fibrilar glial; Leu-7 (CD56), antígeno de membrana de leucócitos; NF-200 neurofilamento; S100 (proteína S100); NGFR, fator de crescimento de nervo; SMA, actina do músculo liso; Claudin 1, proteína transmembrana pertencente ao grupo das Claudinas; Sox-10 (fator de transcrição - linhagem melanocítica). + marcação positiva. %, porcentagem de células imunorreativas.

### 2.2.1 Schwannoma

O Schwannoma é uma neoplasia benigna, formada por células de Schwann bem diferenciadas (HIGGINS *et al.*, 2017). Essas células são responsáveis pela produção da bainha de mielina e estão intimamente associadas às fibras nervosas. Estas foram descritas em caninos (VIOTT *et al.*, 2007), equinos (SCHÖNIGER *et al.*, 2011), bovinos (NIELSEN *et al.*, 2007), gatos (HOFFMAN *et al.*, 2005) e suínos (TANIMOTO; OHTSUK, 1993).

Normalmente são neoplasias expansivas que levam a compressão de tecidos adjacentes, podendo ou não serem encapsuladas (BOOS *et al.* 2015). Podem ocorrer em nervos cranianos, comumente no quinto par de nervos ou em nervos espinhais, em raízes posteriores aos nervos cervicais e anteriores ao plexo braquial (MILLER; PORTER, 2022), cabeça, pescoço, tórax, abdômen, pele (BOOS *et al.*, 2015), porém a região de principal ocorrência são os membros torácicos e pélvicos (VIOTT *et al.*, 2007, BOOS *et al.*, 2015). Os sinais clínicos estão associados à região acometida, podendo ser observado claudicação, quando acometem membros, deficiência neurológica e proprioceptiva do reflexo flexor, além de diminuição da sensibilidade superficial e profunda (VIOTT *et al.*, 2007).

Macroscopicamente, apresentam-se como áreas espessadas ou massas que acometem as raízes nervosas, de consistência variando de firme, macia a gelatinosa, branco-acinzentadas, por vezes protruindo discretamente ao corte, podendo ocorrer cavidades císticas em tumores maiores (BOOS *et al.*, 2015; HIGGINS *et al.*, 2017). Além disso, podem ser classificados de acordo com o padrão de crescimento, sendo localizado ou plexiforme, quando são encontrados diversos nódulos (SCHÖNIGER; SUMMERS, 2009; HIGGINS *et al.*, 2017).

Microscopicamente, caracterizam-se por proliferação altamente celular de células fusiformes, formando ninhos e feixes dispostos em vários sentidos, denominado como padrão Antoni tipo A, podendo ocorrer células com núcleos em arranjo em paliçada (corpos de Verocay). Há também áreas pouco celulares onde as células organizam-se num aspecto frouxo, envoltas por uma matriz mixoide basofílica em quantidade variável, denominado padrão Antoni tipo B (VIOTT *et al.*, 2007; HIGGINS *et al.*, 2017). As células apresentam citoplasma eosinofílico escasso, com bordas pouco definidas e entremeadas por matriz colagenosa em densidade variável (HIGGINS *et al.*, 2017).

Na técnica histoquímica de Tricrômico de Masson, a marcação de fibras colágenas (em azul) pode ser discreta ou moderada em regiões perivascular e pericelular (padrão Antoni tipo A) e discreta nas regiões padrão Antoni tipo B, devido à pequena quantidade de tecido conjuntivo (BOOS *et al.*, 2015).

Os schwannomas apresentam imunorreatividade (Quadro 1) para vimentina, sendo fortemente positivos, tanto em intensidade quanto distribuição, podendo marcar até 90% das células (KEGLER *et al.*, 2014). A marcação para GFAP é positiva com intensidade variável nos tumores benignos, com cerca de 40% de células imunorreativas (HIGGINS *et al.*, 2017). A positividade para NF200/periaxina contribui para a marcação de axônios mielinizados

aprisionados no interior das células proliferadas (HIGGINS *et al.*, 2017). A proteína S100 tem marcação variável, podendo ser forte, sendo que em tumores pouco diferenciados a tendência é que não haja marcação positiva para essa proteína (VIOTT *et al.* 2007). A positividade para SOX10 confirma a origem celular da crista neural, sendo assim um importante marcador para schwannomas (HIGGINS *et al.*, 2017; NONAKA *et al.*, 2008). Outros marcadores também são utilizados, como Leu-7 (CD56), com imunorreatividade de 50% nas células de Schwann (HIGGINS *et al.*, 2017); Laminina e Colágeno IV, componentes principais encontrados na membrana basal de células de Schwann, apresentando imunorreatividade de 90% ou mais (HIGGINS *et al.*, 2017); e fator de crescimento de nervos (NGFR), apresentando imunorreatividade em até 90% das células (HIGGINS *et al.*, 2017).

### 2.2.2 Neurofibroma

O neurofibroma é uma neoplasia rara, composta por variável quantidade de células de Schwann neoplásicas (componente principal) e células perineurais, misturadas com componentes não neoplásicos como os fibroblastos endoneurais, axônios e mastócitos, entremeados a abundante matriz mixoide colagenosa extracelular, além de fibras de colágeno onduladas (BOOS *et al.*, 2015; SFACTERIA *et al.*, 2015; HIGGINS *et al.*, 2017). Estes tumores foram descritos em cães, cavalos, galinha (SCHÖNIGER; SUMMERS, 2009), suíno (ECHENIQUE, *et al.*, 2024) e gato (KALAT *et al.*, 1990).

Podem ser classificados em subtipos, entre eles o localizado, quando encontrado nódulo ou massa única; plexiforme, onde múltiplos nódulos podem ser observados, levando ao espessamento de fascículos nervosos; ou difuso, quando não ocorre formação de nódulos ou massas, sendo essa uma forma infiltrativa. Esses padrões de crescimento são semelhantes à classificação utilizada em humanos (SCHÖNIGER; SUMMERS, 2009; HIGGINS *et al.*, 2017).

A proliferação neoplásica é caracterizada por células alongadas e finas, com núcleos basofílicos, variando de ovoides a fusiformes e levemente curvados, hipercromáticos, com um a três nucléolos evidentes, citoplasma escasso e muitas vezes estão associadas a feixes desorganizados de fibras colágenas com matriz mixoide. As células neoplásicas multiplicam-se a partir da periferia dos nervos, podendo manter-se confinadas ao epineuro, formando feixes e ninhos, mas também podendo infiltrar nos tecidos moles adjacentes (VIOTT *et al.*, 2007; BOOS *et al.*, 2015; HIGGINS *et al.*, 2017).

Na técnica histoquímica de Tricrômico de Masson, os neurofibromas apresentam o tecido conjuntivo em quantidade moderada ou acentuada no perineuro. No endoneuro, as fibras de tecido conjuntivo se dispõem em pequenos feixes aleatórios, podendo ter distribuição difusa, com moderada a acentuada intensidade (VIOTI *et al.*, 2007).

A imunorreatividade (Quadro 1) para proteína S100 é variável (de 30 a 80%) e restrita às células de Schwann, não havendo marcação para as outras células tumorais (SCHÖNIGER; SUMMERS, 2009). Também ocorre marcação moderada com SOX-10 (ECHENIQUE *et al.*, 2024) e positividade variável com laminina e colágeno IV (HIGGINS *et al.*, 2017). A marcação para vimentina é fortemente positiva. Há também marcação positiva para neurofilamento entre as células tumorais, devido a essas apresentarem característica de infiltrar as fibras nervosas, divulsionando os nervos (BOOS *et al.*, 2015). A marcação anti-GFAP pode ser negativa nas células neoplásicas (VIOTI *et al.*, 2007; HIGGINS *et al.*, 2017), porém há relato de imunomarcação em cães (BOOS *et al.*, 2015) e em suínos (ECHENIQUE *et al.*, 2024)

### 2.2.3 Perineurioma

O perineurioma é um tumor raro tanto em humanos quanto nas espécies domésticas, sendo relatado apenas em cães (HIGGINS *et al.*, 2006, MARTINS *et al.*, 2010). Não há definição dos principais locais de ocorrência, devido a baixa incidência da neoplasia, mas há relato em plexo braquial (MARTINS *et al.*, 2010), e em raízes de nervos espinhais L5 e L6 (HIGGINS *et al.*, 2006). É uma neoplasia formada apenas por células neoplásicas perineurais, que se organizam de forma laminar concêntrica em sentido espiral ao redor de axônios contendo fina camada de mielina (HIGGINS *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2010; HIGGINS *et al.*, 2017).

Pode apresentar duas formas características de crescimento, como um tumor de tecidos moles, que normalmente é sólido e bem circunscrito; e uma segunda forma em que há a proliferação intraneural, com a formação de muitas camadas de células laminadas concêntrica ao redor de fibras nervosas mielinizadas ou não mielinizadas. Essa forma ocorre principalmente nas raízes dos nervos espinhais cervicais superiores e lombares (HIGGINS *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2010; HIGGINS *et al.*, 2017).

Macroscopicamente, se observa espessamento em nervos periféricos, podendo ser tubular ou formando nódulos pequenos, solitários e bem circunscritos. Microscopicamente, é

possível observar um nervo hiper celular, irregularmente aumentado, contendo fibras nervosas individualizadas e parcialmente mielinizadas. As células neoplásicas são fusiformes, dispostas em camadas concêntricas de células perineurais, formando lamelas chamadas de “padrão bulbo de cebola” ou ilhas colágenas (MARTINS *et al.*, 2010; CORNELIS *et al.*, 2012; HIGGINS *et al.*, 2017). As células podem apresentar padrão reticular ou estoriforme, com intensa proliferação de fibras colágenas associadas a uma matriz mixoide. Ocasionais figuras de mitose podem ser visualizadas. As células apresentam citoplasma bipolar alongado, fracamente eosinofílico, com núcleos hipercromáticos redondos a alongados (MARTINS *et al.*, 2010). No Tricrômico de Masson ocorre uma marcação em vermelho para as células perineurais que circundam os axônios, entremeadas por fino estroma de tecido conjuntivo, marcado em azul (MARTINS *et al.*, 2010).

Na IHQ ocorre marcação positiva para S100, sendo muito inespecífica e restrita aos axônios localizados centralmente e em algumas células de Schwann periaxonais; para a vimentina e laminina a marcação é uniforme e acentuada. Os axônios no centro das células proliferadas, frequentemente apresentam imunorreatividade para NF-200 (HIGGINS *et al.*, 2006).

#### **2.2.4 Tumor maligno da bainha de nervo periférico**

Os tumores malignos da bainha de nervo periférico (TMBNP) são relativamente raros nas espécies domésticas. Há relatos de ocorrência em caninos (BERGMANN *et al.*, 2009), bovinos (PAVARINI *et al.*, 2013), caprinos (VEAZEY *et al.* 1993), equinos (NIKOLAOU *et al.*, 2015), felinos (JONES *et al.*, 1995) e suínos (RESENDE *et al.*, 2015), porém sua ocorrência é mais comum nos caninos (HIGGINS *et al.*, 2017). Surgem das células que formam os nervos periféricos, como as células de Schwann e fibroblastos, não havendo proliferação de nenhum tipo celular originado dos tecidos fora do epineuro (HIGGINS *et al.*, 2017). Apesar de ocorrer frequentemente em nervos periféricos, nervos cranianos e raízes espinhais, eles também podem ocorrer em outros locais como fígado (PARK *et al.*, 2011), baço (BERGMANN *et al.*, 2009) e coração (WOHLSEIN *et al.*, 2005). Frequentemente essas neoplasias apresentam crescimento local com alta agressividade e capacidade invasiva ou crescimento destrutivo onde podem ocorrer metástases para fora do epineuro (HIGGINS *et al.*, 2017; BOOS *et al.*, 2015).

Macroscopicamente, apresentam-se como massas grandes, pouco definidas, aderidas firmemente aos tecidos adjacentes, podendo ocorrer infiltração local. Variam de cinza a castanho e frequentemente podem ser encontradas áreas de necrose e hemorragias (HIGGINS *et al.*, 2017).

Microscopicamente, as neoplasias podem ser invasivas e formadas por células pleomórficas e anaplásicas que variavam de poligonais a fusiformes, organizadas principalmente em fascículos interdigitantes e feixes dispostos em várias direções. Podem estar arranjadas em padrão sólido difuso, por vezes em paliçada ou formando ninhos. Padrões Antoni tipo A e Antoni tipo B são descritos quando há proliferação com características histopatológicas do Schwannoma, porém com características citológicas de malignidade como hiper celularidade, núcleos hipocromáticos, grandes e fusiformes, cromatina frouxa e marcada anisocariose. O citoplasma varia de basofílico a eosinofílico, por vezes granular e com bordas pouco definidas. Mitoses normais ou bizarras são frequentes (HIGGINS *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2007; PAVARINI *et al.*, 2013). Na coloração por Tricrômico de Masson a evidenciação de tecido conjuntivo pode ser discreta a moderada (VIOTT *et al.*, 2007; BOOS *et al.*, 2015).

Na marcação imuno-histoquímica os TMBNP normalmente são positivos para marcadores de células de Schwann, como proteína S100 e leu-7. Para a proteína S100, a marcação é focal e moderada, porém algumas neoplasias podem ser negativas, indicando variação no grau de diferenciação celular e características de malignidade (CHIJIWA *et al.*, 2004, GARCIA *et al.*, 2004, VIOTT *et al.*, 2007). Leu-7 pode apresentar marcação positiva variável em cerca de 30% das células (HIGGINS *et al.*, 2017). A vimentina, também pode ser utilizada, sendo que a marcação moderada a acentuada nos fibroblastos neoplásicos. NGFR pode ser positivo, com variação de positividade em menos de 25% das células até superior a 75% em alguns casos. Outros marcadores podem ser utilizados, como GFAP, laminina (MANDARA *et al.*, 2013), colágeno IV, porém suas marcações são variáveis ou negativas (HIGGINS *et al.*, 2017).

### **2.2.5 Ganglioneuroma e Ganglioneuroblastoma**

Ganglioneuroma e o ganglioneuroblastoma são tumores neuroblásticos com origem em gânglios de nervos periféricos craniais e espinhais e dos gânglios simpáticos do sistema nervoso autônomo de vários órgãos (HIGGINS *et al.*, 2017). Essas neoplasias são caracterizadas de acordo com o grau de diferenciação das células progenitoras, sendo o

ganglioneuroma formado por células ganglionares (como corpos neuronais) bem diferenciadas e o ganglioneuroblastoma uma mistura de células ganglionares bem diferenciadas e pobremente diferenciadas (HIGGINS *et al.*, 2017; SALVADORI *et al.*, 2019). Estes podem ser solitários ou múltiplos, sendo descritos em cães, gatos e mais raramente em suínos, cabras, cavalos e veados (HIGGINS *et al.*, 2017).

Ganglioneuromas são massas grandes, branco-acinzentadas, firmes, pobremente definidas e localmente invasivas. Quando ocorrem como, lesões difusas originadas no plexo mesentérico e confinados ao trato gastrointestinal, resultando em espessamento difuso da lâmina própria e da camada muscular do intestino delgado são denominados como glanglioneuromatose (GOTO *et al.*, 2018; HIGGINS *et al.*, 2017).

Ganglioneuroblastomas são massas de tamanhos variados, branco-acinzentadas, de consistência firme, superfície de corte sólida, e podem ser muito infiltrativos (PEREIRA *et al.*, 2017; SALVADORI *et al.*, 2019).

Microscopicamente, são formadas por células ganglionares intercaladas entre um número desproporcional de fascículos de nervos e células de Schwann, além de variada quantidade de estroma de tecido conjuntivo. A maturação das células ganglionares é variável e podem ser encontradas individualmente ou em grupos (HIGGINS *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2017; SALVADORI *et al.*, 2019). As células maduras são redondas a ovais, citoplasma abundante, um núcleo vesicular, grande e excêntrico, cromatina finamente distribuída com uma quantidade variável de substância de Nissl, nucléolos evidentes, podendo ocorrer células binucleadas. Células satélites não são proeminentes. Os neurônios são embebidos ao fundo por um emaranhado de fibras nervosas não mielinizadas e células semelhantes a fibroblasto produtoras de colágeno (HIGGINS *et al.*, 2017; SALVADORI *et al.*, 2019).

As células ganglionares e seus processos são fortemente e uniformemente imunorreativos para TNF (neurofilamento triplo), variáveis para NSE (enolase neurônio específica) e variável para NeuN (SALVADORI *et al.*, 2019), MAP-2 e Sinaptofisina (BROSINSKI *et al.*, 2012). Neuroblastos podem ter marcação levemente positiva para S100, NSE e ligeiramente para GFAP (NAKAMURA *et al.*, 2004; SALVADORI *et al.*, 2019). A imunorreatividade com laminina identifica uma subpopulação de células de Schwann neoplásicas, algumas vezes misturadas com as células ganglionares. Devem ser diferenciados de neurofibromas e schwannomas, através da sua imunorreatividade para o perfil neuronal (HIGGINS *et al.*, 2017).

### 2.2.6 Neuroblastoma Periférico

Neuroblastomas são definidos como tumores de origem neuroblástica pobres em estroma contendo células de Schwann (SHIMADA *et al.*, 1999). São bem comuns na infância humana, porém raros em animais domésticos (MATSUSHIMA *et al.*, 1998, MARCOTE *et al.*, 2004) e podem ocorrer no SNC e SNP. No SNC essas células são derivadas do neuroepitélio se diferenciando ao longo da linhagem neuronal com a maior possibilidade de diferenciação para ganglioneuroblastoma, exibindo alguma maturação para células semelhantes aos neurônios ganglionares (HIGGINS *et al.*, 2017).

O neuroblastoma periférico é originado de células neuroectodérmicas da crista neural que migram para a região medular da adrenal e do sistema nervoso autônomo (HIGGINS *et al.*, 2017). Neuroblastomas de sistema nervoso periférico ou ganglioneuroblastomas tem sido descrito em bezerros prematuros e natimortos e em cães a partir de 7 meses de idade (HIGGINS *et al.*, 2017) em várias localizações, como glândula adrenal (ARENAS-GAMBOA *et al.*, 2014) e rins (MATSUSHIMA *et al.*, 1998). Já a apresentação clínica está relacionada ao local de origem do tumor (ARENAS-GAMBOA *et al.*, 2014).

Microscopicamente, o neuroblastoma é composto por células pequenas, com núcleos hiper cromáticos, citoplasma escasso e apresentam um crescimento expansivo. Quando na adrenal, podem começar a partir da região medular e comprimir ou invadir o córtex e região de grandes vasos sanguíneos. Suas células se assemelham a linfócitos, por vezes formando pseudo-rosetas circundadas por tecido conjuntivo fibroso. Neurofibrilas e fibras nervosas não mielinizadas podem ser encontradas (HIGGINS *et al.*, 2017).

O INPC (do inglês *International Neuroblastoma Pathology Comitee*) propôs a Classificação Internacional de Patologia do Neuroblastoma, utilizada para tumores em humanos, onde, seguindo critérios morfológicos, classificou o Neuroblastoma em quatro subtipos: pobre em estroma schwanniano, indiferenciado, pouco diferenciado e diferenciado (SHIMADA *et al.*, 1999)

O neuroblastoma pobre em estroma schwanniano contém células de Schwann no delicado tecido vascular que delimita os lóbulos de células neuroblásticas, podendo ser detectadas utilizando o marcador S100. Alguns tumores podem apresentar algum desenvolvimento schwanniano mais evidente quando há alguma diferenciação das células neuroblásticas, porém a proporção de células de Schwann neoplásicas não deve ser maior que

50%, pois assim passa a ser classificado como ganglioneuroblastoma (rico em estroma schwanniano) (SHIMADA *et al.*, 1999; SHIMADA *et al.*, 2020).

O subtipo indiferenciado apresenta células com pouca ou nenhuma diferenciação neuroblástica, podendo ter tamanho pequeno a médio, citoplasma com bordos indistintos a finos, por vezes pouco definido. Núcleos variam de arredondados a alongados, cromatina granular e com nucléolos visíveis. Nota-se ainda ausência de neurópilo ao fundo. Para esse subtipo, métodos complementares como a imuno-histoquímica, microscopia eletrônica ou citogenética são essenciais para confirmação diagnóstica, visto que muitas vezes não há nenhuma diferenciação neuroblástica evidente (SHIMADA *et al.*, 1999; SHIMADA *et al.*, 2020).

Já no subtipo pouco diferenciado é possível encontrar neurópilo ao fundo, sendo essa a diferença para o subtipo indiferenciado. A extensão da formação do neurópilo pode ser variada de acordo com o campo observado. A maioria das células apresentam-se indiferenciadas, sendo apenas 5% ou menos com características morfológicas bem diferenciadas e raramente são compostos focal ou difusamente por células grandes, fusiformes ou pleomórficas, diferentes do neuroblastoma em geral. Ocorre marcado pleomorfismo, caracterizado por células grandes, com núcleos grandes e nucléolos únicos ou múltiplos evidentes (SHIMADA *et al.*, 1999; SHIMADA *et al.*, 2020).

Macroscopicamente apresentam-se como massas sólidas acinzentadas, outras brancas a castanhas, superfície de corte apresentando padrão multilobulado com nódulos lisos moderadamente firmes e com áreas de necrose marrom escura (HIGGINS *et al.*, 2017, ARENAS-GAMBOA *et al.*, 2014).

A marcação IHQ é positiva para SYN, NeuN, MAP-2, NSE, SMI 31, TNF, e para marcadores gliais (Nestina, GFAP, Olig 2), tendo em alguns tumores expressão focal ou difusa desses marcadores (HIGGINS *et al.*, 2017; MATSUSHIMA *et al.*, 1998, KISHIMOTO *et al.*, 2018). Para o subtipo indiferenciado um painel de marcadores pode ser utilizado para o diagnóstico, sendo utilizado a NSE, cromogranina A, sinaptofisina, tirosina hidroxilase, produto gênico proteico, que são positivas em uma proporção variável de casos e actina, desmina, citoqueratina de baixo peso molecular, antígeno comum de leucócitos e vimentina que geralmente são negativos (SHIMADA *et al.*, 1999).

Marcadores neurônio-específicos como MAP-2 e NeuN são confiáveis como auxílio diagnóstico. Em neuroblastomas olfatórios, a expressão de MAP-2 é variável, podendo haver

marcação de 1 a 80% das células, sendo a expressão principalmente citoplasmática difusa. NeuN apresenta diferenças de marcação espécie específicas. Em caninos ela pode ser moderadamente intensa, indistinta e citoplasmática, muitas vezes associadas a formações de pseudo-rosetas. Em felinos, as células marcadas apresentam um padrão em fileiras ou em aproximadamente 50 células dispostas nas margens da neoplasia e as células apresentam imunorreatividade nuclear moderada a forte. A expressão de NSE é utilizada para apoiar o diagnóstico, porém há baixa especificidade para esse marcador, onde a marcação ocorre principalmente no citoplasma e raramente no núcleo, podendo haver marcação em até 95% das células (BROSINSKI *et al.*, 2012).

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As neoplasias de sistema nervoso periférico são pouco relatadas em gatos. O seu diagnóstico pode ser um desafio, tanto clinicamente como histologicamente, sendo classificados genericamente como sarcoma de tecidos moles ou como tumores de bainha de nervos periféricos. Apesar da imuno-histoquímica ser de grande valia no auxílio diagnóstico, alguns tumores apresentam uma baixa imunomarcção aos anticorpos disponíveis comercialmente. Desta forma para o diagnóstico definitivo é necessário a associação entre a histopatologia e marcação imuno-histoquímica. Somado a isso há falta na literatura de um sistema único de classificação e graduação de neoplasias primárias do sistema nervoso periférico em felinos, assim como fatores de prognóstico. Desta forma este estudo contribui com dados epidemiológicos e patológicos sobre as neoplasias do SNP em gatos do Brasil.

## REFERÊNCIAS

- ARENAS-GAMBOA, A. M. *et al.* Peripheral neuroblastomas in dogs: a case series. **Journal of Comparative Pathology**, v. 150, n. 4, p. 361-365, 2014.
- BERGMANN, W. *et al.* Primary splenic peripheral nerve sheath tumour in dog. **Journal of Comparative Pathology**, v. 141, 195e198. 2009.
- BOOS, G.S. *et al.* Retrospective canine skin peripheral nerve sheath tumors data with emphasis on histologic, immunohistochemical and prognostic factors. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.35, n. 12, p. 965-974, 2015.
- BROSINSKI, K. *et al.* Olfactory neuroblastoma in dogs and cats - a histological and immunohistochemical analysis. **Journal of Comparative Pathology**, v. 146, n. 2-3, p. 152-159, 2012.
- CAPLAN, E. R. Nervous system. In: **Veterinary Surgical Oncology**. Wiley-Blackwell Chichester, West Sussex, UK, 2012. p. 485-487.
- CHIJIWA, K. *et al.* Immunohistochemical Evaluation of Canine Peripheral Nerve Sheath Tumors and Other Soft Tissue Sarcomas. **Veterinary Pathology**, v. 41, p. 307–318, 2004.
- CORNELIS, I. *et al.* Claudin-1 and glucose transporter immunolabelling in a canine intraneural perineurioma. **Journal of Comparative Pathology**, v. 147, n. 2-3, p. 186-190, 2012.
- COSTA, R.C. Neoplasias Intracranianas, Espinais e de Nervos Periféricos. In: DALECK, C.R., DE NARDI, A. (Ed.) **Oncologia em Cães e Gatos**. 2 ed. Roca, 2016, p.892-901.
- DENNIS, M.M. *et al.* Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. **Veterinary Pathology**, v. 48, p. 73-84. 2011.
- DOBROMYLSKYJ, M. J. *et al.* Prognostic factors and proposed grading system for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in cats, based on a retrospective study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 23, n. 2, p. 168-174, 2021.
- ECHENIQUE, J. V. Z. *et al.* Spontaneous orbitofacial neurofibroma in a sow. **Ciência Rural**, v.54, n. 2, 1-6, 2024.
- GARCIA, P. *et al.* Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor in a dog. **Journal of Comparative Pathology**. v.131, p. 87-91, 2004.
- GOTO, M. *et al.* Lingual ganglioneuroma in a dog. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 80, n. 3, p. 488-491, 2018.

- HIGGINS, R. J. *et al.* Canine intraneural perineurioma. **Veterinary Pathology**, v. 43, n. 1, p. 50-54, 2006.
- HIGGINS, R. J. *et al.* Tumors of the Nervous System. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 5 ed. Raleigh: John Wiley& Sons. p. 834-891. 2017.
- HOFFMAN, A. *et al.* Feline periocular peripheral nerve sheath tumor: a case series. **Veterinary Ophthalmology**, v. 8, n. 3, p. 153-158, 2005.
- JONES, B. R. *et al.* Nerve sheath tumours in the dog and cat. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 43, n. 5, p. 190-196, 1995.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto e atlas**. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 561-650, 2018.
- KALAT, M. *et al.* Trisomy D2 in a feline neurofibroma. **Research in Veterinary Science**, v. 48, n. 2, p. 256-256, 1990.
- KEGLER, K. *et al.* Primary intraparotid peripheral nerve sheath tumour with characteristics of benign Schwannoma in a horse. **Journal of Comparative Pathology**, v. 150, n. 4, p. 382-387, 2014.
- KISHIMOTO, T. E. *et al.* Expression of oligodendrocyte precursor cell markers in canine oligodendrogliomas. **Veterinary Pathology**, v. 55, n. 5, p. 634-644, 2018.
- MANDARA, M. T. *et al.* Feline cutaneous nerve sheath tumours: histological features and immunohistochemical evaluations. **Research in Veterinary Science**, v. 95, n.2, p. 548-555, 2013.
- MARCOTTE, L. *et al.* Malignant adrenal neuroblastoma in a young dog. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 45, n. 9, p. 773, 2004.
- MARTINS, T. B. *et al.* Canine intraneural perineurioma. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 3, n. 1, p. 66-69, 2010.
- MATSUSHIMA, S. *et al.* Peripheral neuroblastoma in a young beagle dog. **Toxicologic Pathology**, v. 26, n. 6, p. 806-809, 1998.
- MILLER, A. D.; PORTER, B. F. Nervous system. In: **Pathologic basis of veterinary disease**, 7 ed. Elsevier, Inc. p. 892 – 991, 2022.
- NAKAMURA, K. *et al.* Canine ganglioneuroblastoma in the oral mucosa. **Journal of Comparative Pathology**, v. 130, n. 2-3, p. 205-208, 2004.

- NIELSEN, A. B. *et al.* Immunoreactivity of bovine schwannomas. **Journal of Comparative Pathology**, v. 137, n. 4, p. 224-230, 2007.
- NIKOLAOU, G. *et al.* Paravertebral malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST) in a horse. **Equine Veterinary Education**, v. 27, n. 7, p. e25-e29, 2015.
- NONAKA, M.D.D.*et al.* Sox10: a pan-schwannian and melanocytic marker. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 32, n. 9, p. 1291-1298, 2008.
- PARK, J.W. *et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumour in the liver of a dog. **Journal of Comparative Pathology**, v. 144, n. 2-3, p. 223-226, 2011.
- PAVARINI, S. P. *et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumor as a cause of chronic cardiac insufficiency in cattle. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 55, n. 1, p. 1-6, 2013.
- PEREIRA, P. R. *et al.* Facial nerve ganglioneuroblastoma in a feline leukemia virus-positive cat. **Ciência Rural**, v. 47, 2017.
- RESENDE, T. P. *et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumour in a sow. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 57, n. 1, p. 1-4, 2015.
- SALVADORI, C. *et al.* Footpad peripheral ganglioneuroblastoma in a dog. **Veterinary Dermatology**, v. 30, n. 4, p. 346-e100, 2019.
- SCHÖNIGER, S.; SUMMERS, B. A. Localized, plexiform, diffuse, and other variants of neurofibroma in 12 dogs, 2 horses, and a chicken. **Veterinary Pathology**, v. 46, n. 5, p. 904-915, 2009.
- SCHÖNIGER *et al.* Cutaneous schwannomas in 22 horses. **Veterinary Pathology**, v.48, p. 433-442, 2011.
- SCHULMAN, F. Y. *et al.* Feline peripheral nerve sheath tumors: histologic, immunohistochemical and clinic pathologic correlation (59 tumors in 53 cats). **Veterinary Pathology**, v. 46, n. 6, p. 1166-1180, 2009.
- SFACTERIA, A. *et al.* Peripheral nerve sheath tumor invading the nasal cavities of a 6-year-old female Pointer dog. **Veterinary Quarterly**, v. 35, n. 3, p. 170-173, 2015.
- SHIMADA, H. *et al.* Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 86, n. 2, p. 349-363, 1999.

SHIMADA, H. *et al.* Pathology of Peripheral Neuroblastic Tumors. **Clinical Pediatric Hematology-Oncology**, v. 27, n. 2, p. 73-86, 2020.

SILVA, C. M. O. *et al.* Tumor maligno da bainha de nervo periférico em cães: relato de três casos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, p. 679-684, 2007.

SOUZA, T.M.; *et al.* Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. **Ciência Rural**. v.36, n.2, p. 555-560, 2006.

TANIMOTO, T.; OHTSUKI, Y. Cutaneous plexiform schwannoma in a pig. **Journal of Comparative Pathology**, v. 109, n. 3, p. 231-240, 1993.

TEIXEIRA, S. *et al.* Molecular heterogeneity of canine cutaneous peripheral nerve sheath tumors: a drawback in the diagnosis refinement. **In vivo**, v. 30, p. 819-828. 2016.

VEAZEY, R. S. *et al.* Malignant schwannoma in a goat. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 5, n. 3, p. 454-458, 1993.

VIOTT, A.M., *et al.* Aspectos histoquímicos e imunoistoquímicos nos neoplasmas do sistema nervoso periférico. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.5, p.1145-1153, 2007.

WOHLSEIN, P., *et al.* Primary endocardial malignant spindle-cell sarcoma in the right atrium of a dog resembling a malignant peripheral nerve sheath tumour. **Journal of Comparative Pathology**, v. 132, n. 4, p. 340-345, 2005.

**SEGUNDA PARTE: ARTIGO**

## **Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil: estudo retrospectivo**

### **RESUMO**

Neoplasias primárias do sistema nervoso periférico (SNP) são pouco relatadas em felinos, principalmente no Brasil, sendo o seu diagnóstico clínico e histopatológico um desafio, uma vez que estas são frequentemente classificadas genericamente como sarcomas de tecidos moles (STM). O objetivo deste estudo é classificar pela histopatologia, histoquímica e imuno-histoquímica as neoplasias de sistema nervoso periférico de gatos encaminhadas para diagnóstico no Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Lavras, num período de 16 anos, para o Centro de Diagnóstico Veterinário – Celulavet, Belo Horizonte – MG, num período de quatro anos e para o Patologia Veterinária do Vale – PatoVetVale, Taubaté – SP. Foram realizados neste período 2536 exames histopatológicos em felinos, acometidos por diversas patologias. Dentre estes, foram selecionadas 55 neoplasias cutâneas e subcutâneas diagnosticadas e graduadas previamente como schwannoma e sarcoma de tecidos moles, graus I, II e III, as quais foram submetidas a marcação imuno-histoquímica (IHQ) com os anticorpos primários anti-GFAP (proteína fibrilar glial ácida), -NSE (enolase neurônio específica), -Neurofilamento, -S-100 e -NGFR (fator de crescimento de nervo). Dentre as 55 neoplasias, 34 foram consideradas originadas no SNP, representando 1,34% dentre as diversas patologias diagnosticadas em felinos. Trinta e quatro neoplasias apresentaram marcação multifocal positiva para o anticorpo anti-GFAP, e dessas, 28 também marcaram para anti-NSE, nove para anti-S100, três para anti-NF e 13 para anti-NGFR. Baseado nos achados morfológicos e imuno-histoquímicos 13 neoplasias foram classificadas como Schwannomas e 21 como TMBNP. Conclui-se que as neoplasias primárias do SNP são pouco frequentes, acometendo principalmente gatos idosos, sem raça definida e sem predileção por sexo. A localização mais afetada foi a região de cabeça e tórax e o TMBNP foi o tumor mais diagnosticado, sendo os marcadores recomendados para o diagnóstico IHQ destas neoplasias o GFAP, S-100 e NGFR.

**Palavras-chave:** Neurofibromas. Perineuriomas. Schwannomas. Tumor maligno da bainha de nervo periférico.

## ABSTRACT

Primary neoplasms of the peripheral nervous system are rare in domestic animals, and are rarely, reported in cats. They are classified according to cellular origin, most frequently into schwannomas, neurofibromas, perineuriomas and malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). For diagnosis, histopathological examination is used as standard, but the association with histochemical and immunohistochemical (IHC) techniques are necessary for accuracy in the diagnosis. Epidemiological data on the occurrence and anatomical location of these neoplasms are rarely described in Brazil. Therefore, the objective of this study is to classify by histopathology and immunohistochemistry the neoplasms of the peripheral nervous system of cats sent for diagnosis at the Veterinary Pathology Sector of the Federal University of Lavras, over a period of 16 years; to the Veterinary Diagnostic Center – Celulavet, Belo Horizonte – MG, over a period of four years; and to Patologia Veterinária do Vale – PatoVetVale, Taubaté – SP, over a period of two years. During this period, 2536 histopathological examinations were carried out on felines, affected by different pathologies. Among these, 55 cutaneous and subcutaneous neoplasms previously diagnosed and graded as schwannoma and soft tissue sarcoma, grades I, II and III, were selected, which were subjected to IHC labelling with primary antibodies anti-GFAP (glial fibrillary acidic protein), -NSE (neuron specific enolase), -Neurofilament, -S-100 and -NGFR (nerve growth factor). Among the 55 neoplasms, 34 were considered to originate in the SNP, representing 1.34% of the pathologies diagnosed in felines. Thirty-four neoplasms showed positive multifocal staining for the antibody anti -GFAP, and of these, 28 also marked for anti-NSE, nine for anti-S100, three for anti-NF and 13 for anti-NGFR. Based on morphological and IHC findings, 13 neoplasms were classified as Schwannomas and 21 as MPNST. It was concluded that primary SNP neoplasms are uncommon, affect mainly elderly cats, of no defined breed and without sex predilection. The most affected location was the head and chest region and MPNST was the most diagnosed tumor. The recommended antibodies for the IHC diagnosis of these neoplasms are GFAP, S-100 and NGFR.

**Keywords:** Neurofibromas. Perineuriomas. Schwannomas. Malignant tumor of the peripheral nerve sheath.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias primárias do sistema nervoso periférico (SNP) são pouco relatadas em gatos e sua ocorrência é descrita na região da cabeça, membro torácico, pescoço (MANDARA *et al.*, 2013; SCHULMAN *et al.*, 2009), plexo braquial (HANNA, 2012), flanco (JONES *et al.* 1995), tórax e abdômen (SCHULMAN *et al.*, 2009). As neoplasias de SNP são classificadas de acordo com a origem celular, mais frequentemente em schwannomas, neurofibromas, perineuriomas e tumores malignos da bainha de nervo periférico. Para o diagnóstico preciso faz-se necessário a associação do exame histopatológico com técnicas histoquímicas e imuno-histoquímicas, principalmente quando se trata de neoplasias pouco diferenciadas. Dados epidemiológicos e localização anatômica dessas neoplasias em felinos são raramente descritos no Brasil, desta forma, o objetivo deste estudo é classificar pela histopatologia, histoquímica e imuno-histoquímica as neoplasias de sistema nervoso periférico de gatos, encaminhadas para centros de diagnóstico localizados nos estados de Minas Gerais e São Paulo, assim como, contribuir com dados epidemiológicos sobre essas neoplasias em gatos do Brasil.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### **Origem das amostras e exame histopatológico, histoquímico e imuno-histoquímico**

As amostras utilizadas neste estudo foram provenientes de neoplasias diagnosticadas primariamente como schwannomas e sarcomas de tecidos moles em felinos, encaminhadas para diagnóstico histopatológico no Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais; do Laboratório Celulavet – Centro de Diagnóstico Veterinário, Belo Horizonte, MG e do Laboratório PatoVetVale – Patologia Veterinária do Vale, Taubaté, São Paulo. O estudo retrospectivo abrangeu o período de 16 anos no SPV (2006 a 2022), quatro anos do Celulavet (2018 a 2022), e de dois anos do PatoVetVale (2021 e 2022), totalizando 2536 histopatológicos em felinos, considerando patologias de todos os sistemas.

As amostras foram processadas rotineiramente para histopatologia e incluídas em parafina, cortadas em seções de 5µm coradas em Hematoxilina e Eosina e classificadas morfolologicamente conforme descrito por Dobromylskyj *et al.*, (2020) e Higgins *et al.*, (2017).

As amostras também foram submetidas à marcação histoquímica com Tricrômico de Masson (TM) e dispostas em lâminas silanizadas para a marcação IHQ com os anticorpos

primários anti-Proteína Fibrilar Glial Ácida (GFAP), -Enolase Neurônio Específica (em inglês, NSE), -Neurofilamento (NF), -S100, e -Fator de Crescimento de Nervo (em inglês, NGFR) conforme protocolo adaptado de VIOTT *et al.*, (2007). As especificações e a diluição dos anticorpos empregados estão descritas na Tabela 1. A reativação antigênica foi realizada pelo calor, em tampão Tris EDTA (pH 9,0), em micro-ondas doméstico, potência máxima, por 10 a 20 minutos e com tripsina em estufa a 37°, por 10 minutos para o anticorpo -NGFR. Para completar a reação foi utilizado um kit comercial (EnVision FLEX, High pH Code K8000 - DAKO®) contendo anticorpo secundário conjugado com biotina e estreptavidina conjugada com peroxidase. A reação foi revelada com DAB (3,3-diaminobenzidina, DAKO®). Como controle negativo o anticorpo primário foi substituído por água deionizada e como controle positivo foram utilizadas amostras de SNC (GFAP, Enolase Neurônio Específica, NF e S100) e nervo periférico (NGFR) de gatos encaminhados para necropsia no SPV da UFLA. Para avaliação da quantidade de células marcadas, foi utilizado um sistema semi quantitativo onde as células foram contadas em 10 campos de maior aumento (400x, 2,37 mm<sup>2</sup>), sendo que a marcação foi considerada como ausente (-), positiva (+) em ≤25% das células tumorais; (++) em 25–50% das células; (+++) em 50–75% das células ou (++++) em ≥ 75% das células tumorais. As mitoses também foram contadas em uma área de 2,37 mm<sup>2</sup>.

Tabela 1 – Anticorpos utilizados em marcação imuno-histoquímica de neoplasias primárias do sistema nervoso periférico de gatos.

<b>Anticorpo</b>	<b>Hospedeiro</b>	<b>Tipo</b>	<b>Diluição</b>	<b>Incubação</b>	<b>Fabricante</b>
GFAP	Coelho	Policlonal	1:500	<i>Overnight</i> (14 a 16 horas) 1 a 4°C	Dako Cytomation
NF	Camundongo	Monoclonal (clone 2F11)	1:1000	<i>Overnight</i> (14 a 16 horas) 1°C a 4°C	Dako Cytomation
NSE	Camundongo	Monoclonal (clone BBS/NC/VI-H14)	Pronto para uso	<i>Overnight</i> (14 a 16 horas) 1°C a 4°C	Dako Cytomation
S100	Camundongo	Monoclonal (clone 4C4.9)	1:100	<i>Overnight</i> (14 a 16 horas) 1°C a 4°C	Invitrogen
NGFR	Camundongo	Monoclonal (clone SA39-02)	1:100	<i>Overnight</i> (16 a 18 horas) 1°C a 4°C	Invitrogen

## RESULTADOS

Dos 2536 diagnósticos histopatológicos realizados em felinos, foram obtidas 55 amostras de neoplasias cutâneas e subcutâneas diagnosticadas e graduadas previamente como schwannomas e sarcomas de tecidos moles, graus I, II e III (DOBROMYLSKYJ *et al.*, 2020). Destas, 34 foram consideradas como neoplasias originárias do SNP, baseado na sua morfologia e marcação IHQ, representando 1,34% dentre as patologias diagnosticadas em felinos no período de estudo.

As raças felinas acometidas pelas neoplasias do SNP foram 24 gatos Sem Raça Definida, três Siameses, três da raça Pelo Curto Brasileiro, um Persa e em três casos não constava a informação da raça do animal. Destes, 15 eram fêmeas, sendo três castradas; 15 machos, sendo três castrados; e quatro não foram informados o sexo. Com relação à idade, observou-se que um gato (2,9 %) tinha até três anos; seis (17,6%) de quatro a seis anos; sete (20,6%) de sete a nove anos; 12 (35,3%) mais de 10 anos; e oito (23,5%) não tiveram idade informada.

Anatomicamente, os locais mais frequentemente acometidos pelas neoplasias de SNP foram, em ordem decrescente, a cabeça em 10 gatos (sendo cinco em região de orelha); tórax em sete gatos; abdômen, membro torácico, membro pélvico e não informado, cada local com quatro gatos acometidos e o dígito em um gato (TABELA 2).

Microscopicamente, as neoplasias eram formadas por feixes paralelos, entrelaçados e multidirecionais de células alongadas, de citoplasma eosinofílico, por vezes vacuolizado e pouco definido, núcleos alongados ou fusiformes, cromatina irregular e nucléolos evidentes em algumas células. Em 18/34 casos, esses feixes apresentavam alta densidade celular caracterizando o padrão Antoni tipo A (FIGURA 1), raramente apresentando um padrão de células com núcleos em paliçada chamados de corpos de Verocay. Em 7/34 casos, o arranjo apresentava padrão mais frouxo, estando associado a matriz mixoide basofílica clara (FIGURA 2), caracterizando o padrão Antoni tipo B. Já em 9/34 casos o padrão era misto entre arranjo de células com aspecto de feixes associado ao aspecto frouxo, além de matriz mixoide (FIGURA 3), sendo caracterizado como os padrões mistos Antoni tipo A e B. Anisocariose foi variável, sendo discreta em 13/34 (FIGURA 1) nos tumores classificados como Schwannomas e moderada em 12/34 a acentuada em 9/34 casos (FIGURA 6), com núcleos variando do fusiforme ao arredondado e com células multinucleadas nos tumores classificados como TMBNP. Índice mitótico foi variável, sendo maior nas neoplasias

malignas, com média de 12,5 mitoses por campo de maior aumento (400x, 2,37 mm<sup>2</sup>), e menor para as benignas, com média de três mitoses por campo de maior aumento (400x, 2,37 mm<sup>2</sup>).

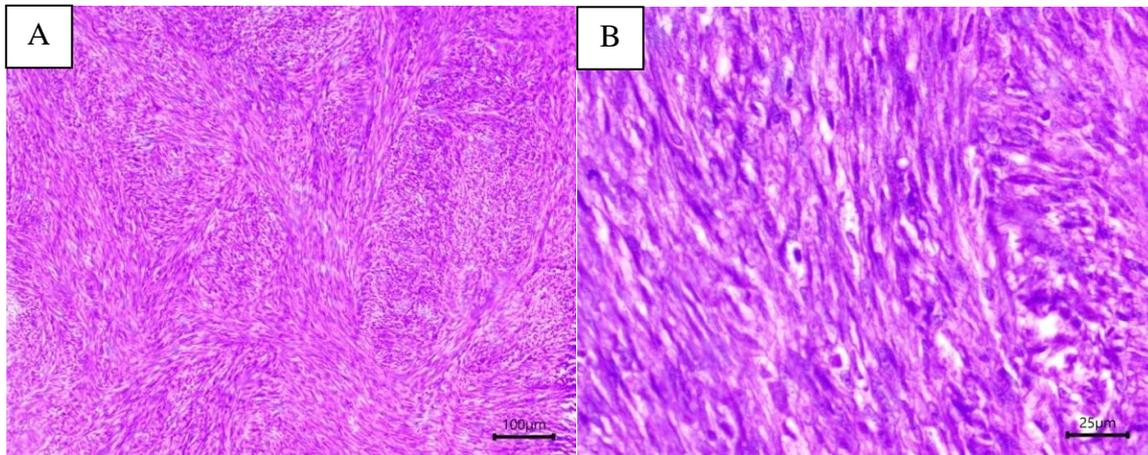


Figura 1. Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil. A e B: aspecto microscópico do Schwannoma apresentando feixes com alta densidade celular em vários sentidos (Antoni tipo A), com anisocitose e anisocariose discretas, H.E., Barra 100 e 25µm, respectivamente.

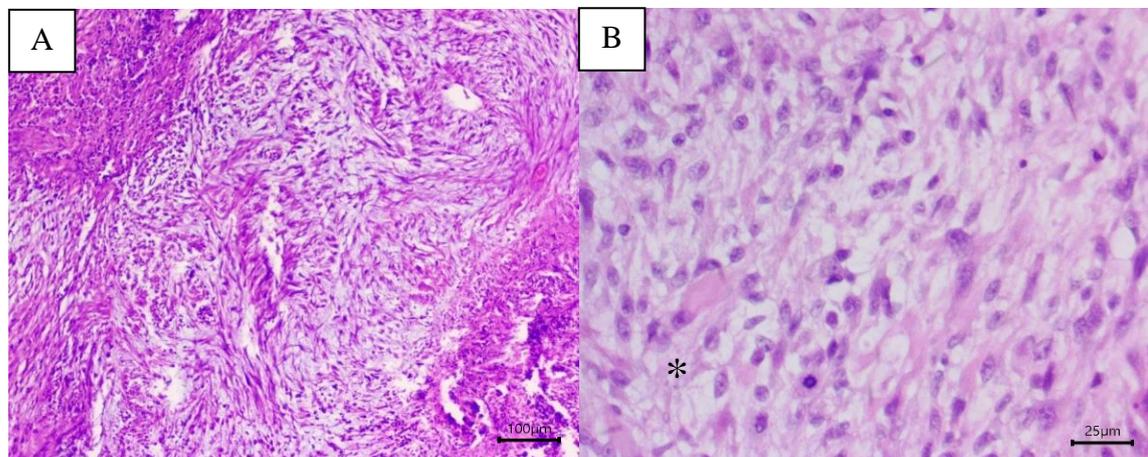


Figura 2. Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil. A: Schwannoma com arranjo celular em padrão mais frouxo, H.E., barra 100µm. B: no detalhe matriz mixoide basofílica clara (\*) (Antoni tipo B). H.E., barra 25µm.

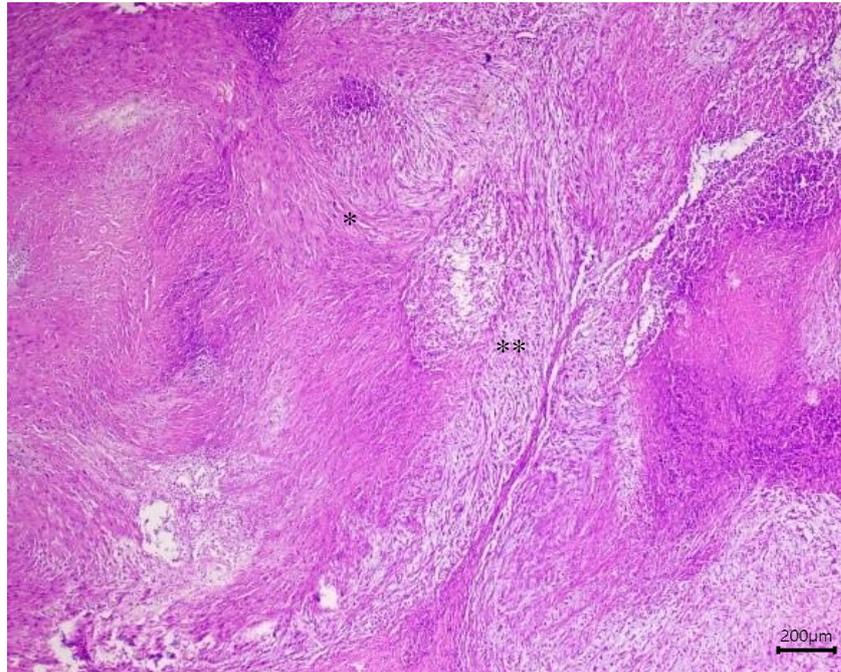


Figura 3. Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil. Schwannoma com padrão misto entre arranjo de células com aspecto de feixes (\*) associado a aspecto frouxo (\*\*), padrão Antoni tipos A e B. H.E., barra 200µm.

No Tricrômico de Masson (FIGURA 4 A-D), o padrão de marcação para fibras colágenas foi variável, com padrão pericelular e perivascular, sendo discreto em 13/34, moderado em 10/34 e acentuado em 11/34.

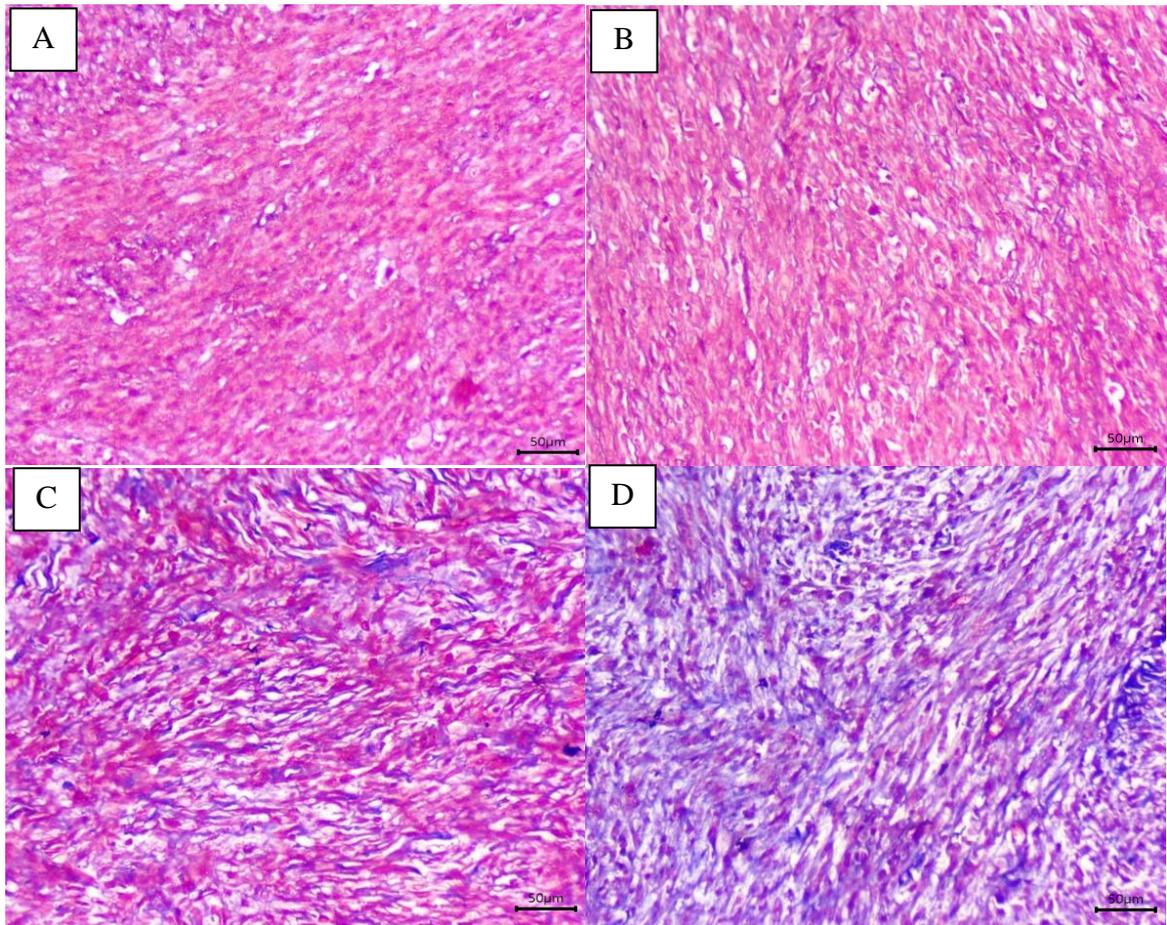


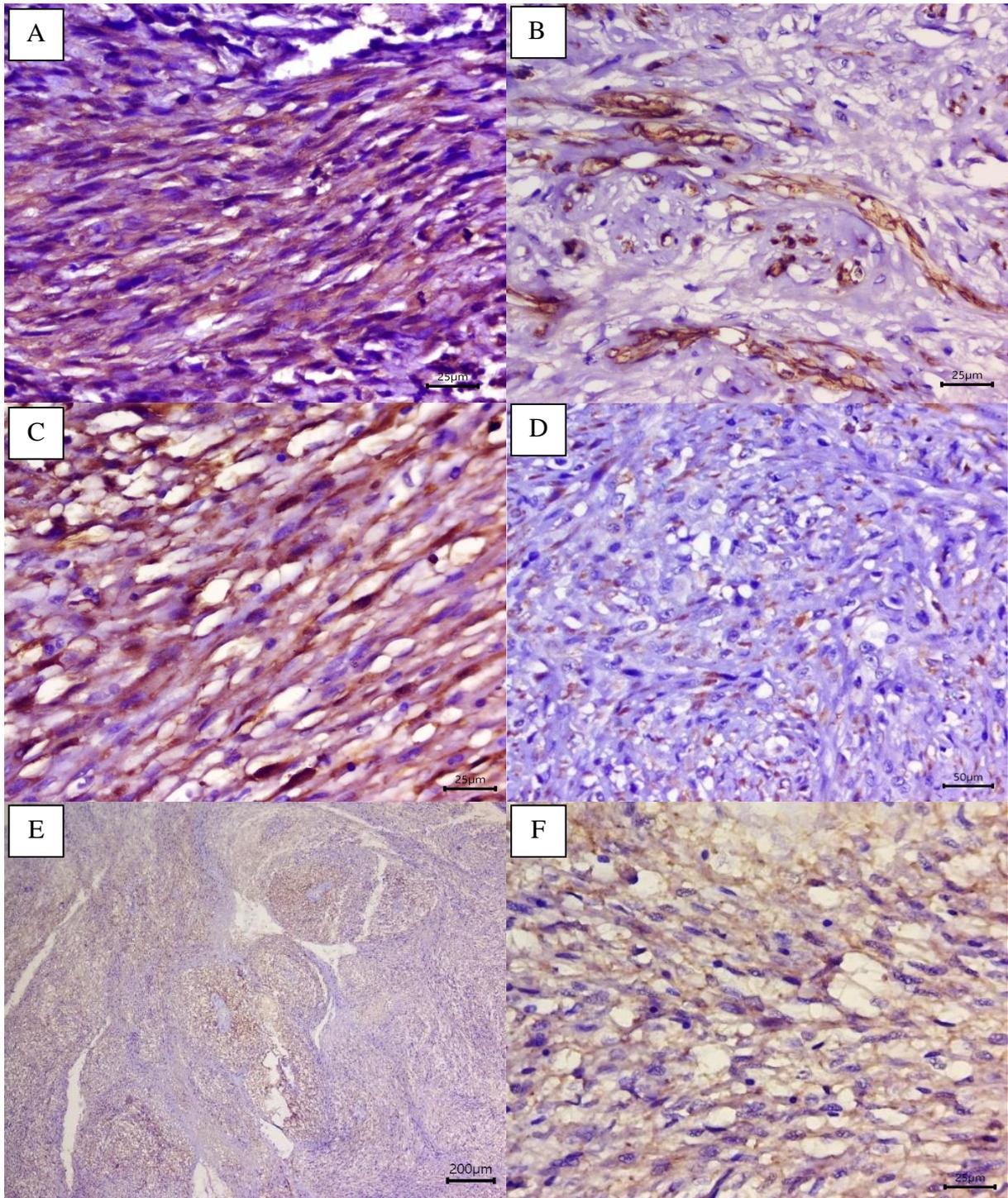
Figura 4. **Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil.** Fibras colágenas evidenciadas pela coloração de Tricrômico de Masson. Marcação pericelular discreta para fibras colágenas (em azul) em Schwannoma (A) e Tumor maligno de bainha de nervo (B). Schwannoma com marcação moderada (C), a acentuada (D), barra 50µm.

Na imuno-histoquímica, 34 amostras foram positivas para o anticorpo anti-GFAP. Destes, 28/34 apresentaram marcação para anti-NSE, 9/34 para anti-S-100 e 3/34 para anti-NF. Dos 34 casos, 27 foram submetidos a imunomarcação anti-NGFR, dos quais 13/27 foram positivos. O local (núcleo e/ou citoplasma) e o número de células marcadas estão representadas na Tabela 2 e Figuras 5 e 6.

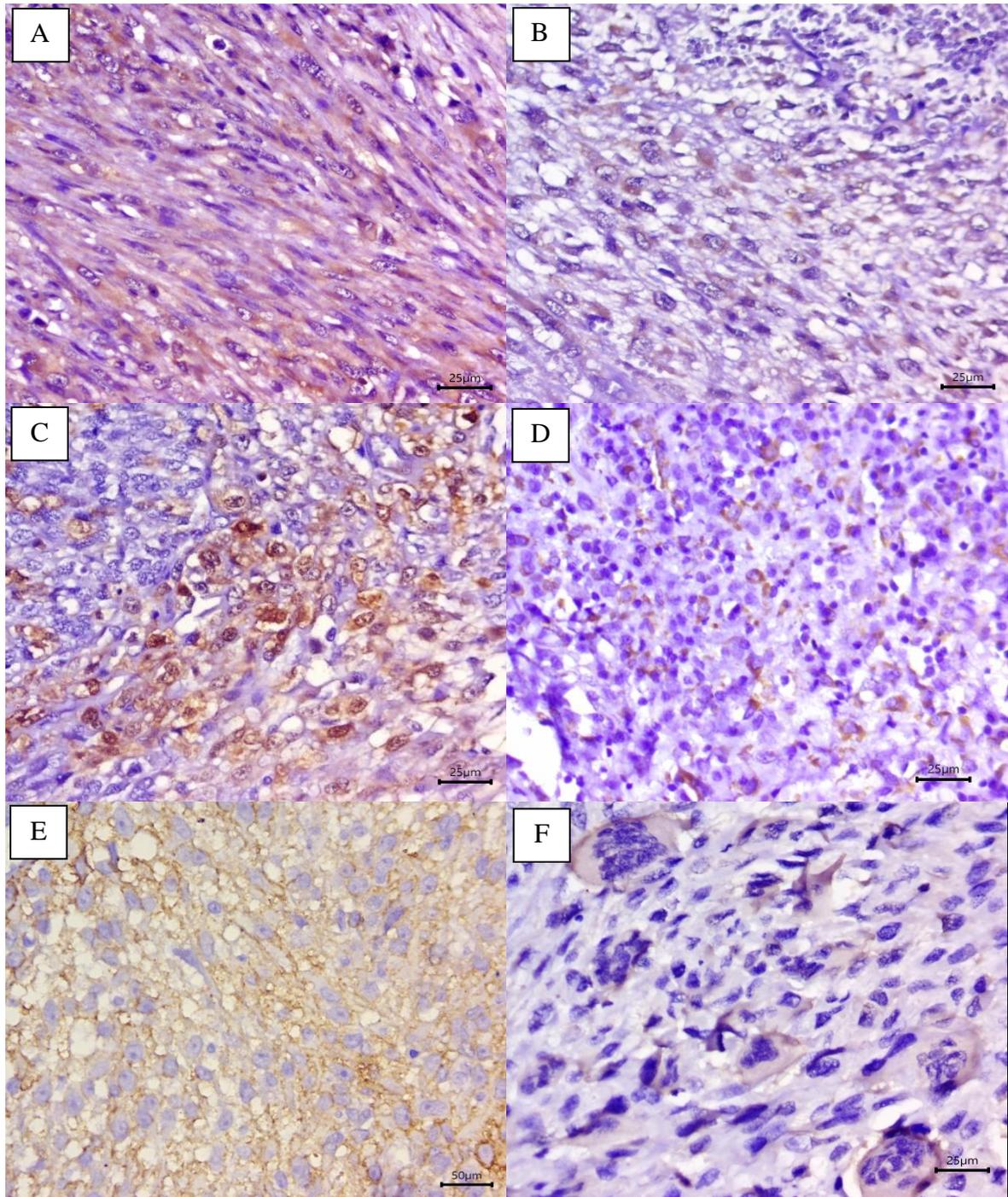
Tabela 2 – Característica histológica, histoquímica e de imunorreatividade das neoplasias primárias do SNP em gatos

Animal	Localização	Diagnóstico	Padrão Antoni	TM	GFAP	NF	S-100	NSE	NGFR
1	Abdômen	TMBNP	A e B	Acentuado	C ++	-	C ++	C +	C +++++
2	Tórax	SCHWANNOMA	B	Acentuado	C +++++	-	-	C ++	C ++
3	Tórax	SCHWANNOMA	A	Moderado	C +++++	-	-	C +	C ++
4	NI	SCHWANNOMA	A	Discreto	C +++	-	-	C +++	C ++
5	Cabeça	SCHWANNOMA	A	Discreto	C +++++	-	C ++	-	-
6	Tórax	SCHWANNOMA	A e B	Moderado	C +++++	-	C +	C ++	C ++
7	Dígito	TMBNP	A	Discreto	C +++++	-	-	C +	C ++
8	Cabeça	SCHWANNOMA	A	Discreto	C ++	-	-	C ++	-
9	Abdômen	SCHWANNOMA	A e B	Acentuado	C +++++	-	-	C ++	-
10	Abdômen	SCHWANNOMA	A e B	Acentuado	C +++++	-	-	C +	C +++
11	Cabeça	SCHWANNOMA	A	Discreto	C +++++	-	-	C ++	-
12	Orelha	TMBNP	A	Discreto	C +++++	-	N/C +++++	C +	C ++
13	Tórax	SCHWANNOMA	A	Discreto	C +++	-	N/C +	C ++	C +
14	NI	SCHWANNOMA	A	Discreto	C +++	-	N/C +	C +	-
15	Orelha	TMBNP	A	Discreto	C +++++	-	-	C ++	-
16	NI	SCHWANNOMA	B	Acentuado	C ++	-	-	C ++	-
17	Orelha	TMBNP	B	Acentuado	C ++	-	-	C +++++	-
18	Tórax	TMBNP	A	Moderado	C +++++	-	-	C ++	-
19	Cabeça	TMBNP	A	Discreto	C +++++	C +	-	C +++	-
20	Tórax	TMBNP	A	Moderado	C +++++	-	-	C ++	C +
21	MT	TMBNP	A e B	Acentuado	C ++	-	-	C ++	-
22	MP	TMBNP	B	Acentuado	C ++	-	-	-	-
23	Orelha	TMBNP	B	Acentuado	C +++++	-	C +	C +	-
24	MP	TMBNP	A e B	Moderado	C +	-	N/C +++++	C +	C +++++
25	Cabeça	TMBNP	A e B	Moderado	C +++++	-	N/C ++	-	NA
26	MT	TMBNP	B	Acentuado	C +	C ++	N/C ++	C ++	C ++
27	MT	TMBNP	A e B	Moderado	C +++++	-	N/C +	C +	NA
28	Orelha	TMBNP	B	Acentuado	C +++++	-	-	-	NA
29	Abdômen	TMBNP	A	Discreto	C +++	+	-	C +	NA
30	NI	SCHWANNOMA	A	Discreto	C ++	C ++	-	-	NA
31	MP	TMBNP	A	Discreto	C +++++	+	-	C ++	C +
32	MT	TMBNP	A	Moderado	C ++	-	N/C ++	-	NA
33	Tórax	TMBNP	A e B	Moderado	C ++	C +	N/C +++++	C +	NA
34	MP	TMBNP	A	Moderado	C +++	-	-	C ++	-

(-) ausente, (+) em  $\leq 25\%$  da amostra; (++) em 25–50% da amostra; (+++) em 50–75% da amostra ou marcado; (++++)  $\geq 75\%$  da amostra; (NA) não aplicado. (C) marcação citoplasmática. (N/C) marcação nuclear e citoplasmática. (MT) Membro torácico. (MP) Membro pélvico. (TM) Tricrômico de Masson.



**Figura 5. Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil. Imunomarcção em Schwannoma: Anti-GFAP (A), marcação citoplasmática difusa e acentuada em feixes de células fusiformes. DAB, barra 20µm. Anti-NF (B), citoplasmática multifocal moderada em células com padrão mais frouxo. DAB, 25µm. Anti-S-100 (C), nuclear e citoplasmática difusa e acentuada em feixes de células fusiformes. DAB, 25µm. Anti-NSE (D), citoplasmática multifocal discreta. DAB, barra 25µm. Anti-NGFR (E e F), citoplasmática difusa e acentuada em células fusiformes. DAB, barra 200 e 25µm, respectivamente.**



**Figura 6. Aspectos patológicos das neoplasias primárias de sistema nervoso periférico em gatos do Brasil. Imunomarcção em TMBNP: Anti-GFAP (A), citoplasmática difusa e acentuada em feixes de células fusiformes. DAB, barra 25µm. Anti-NF (B), citoplasmática multifocal moderada em células com padrão mais frouxo. DAB, barra 25µm. Anti-S-100 (C), nuclear e citoplasmática difusa e acentuada em células fusiformes. DAB, barra 25µm. Anti-NSE (D), citoplasmática multifocal discreta. DAB, barra 25µm. Anti-NGFR (E), citoplasmática difusa e acentuada, DAB, barra 50µm. (F) citoplasmática escassa em células multinucleadas e com pleomorfismo acentuado. DAB, barra 25µm.**

## DISCUSSÃO

As neoplasias primárias do SNP em gatos são mais raras do que no cão, limitando desta forma as informações sobre suas características clínico-patológicas e em relação à sua frequência. Neste estudo, elas representaram 1,34% das patologias diagnosticadas em felinos. A média de idade dos animais acometidos foi de 6,6 anos, sendo menor que a idade relatada de mais de 9 anos (MANDARA *et al.*, 2013, SCHULMAN *et al.*, 2009), porém quando considerado os números absolutos, animais acima de 10 anos foram os mais acometidos neste estudo. Esta maior incidência em gatos mais velhos pode estar relacionada ao fato de animais de estimação viverem próximos aos seus tutores e familiares, permitindo desta forma que atinjam idades em que esses tumores se tornam mais prevalentes (HIGGINS *et al.*, 2017). A raça mais acometida foi o SRD, uma vez que estes são a raça predominante na população estudada, porém nos tumores de SNP não é descrito uma predisposição racial (MANDARA *et al.*, 2013).

Quanto ao sexo nos animais relatados, 15 gatos eram fêmeas, sendo três castradas, e 15 eram machos, sendo três castrados, diferente do relatado por Schulman *et al.*, (2009), com predomínio entre machos e semelhante ao descrito por Hoffman *et al.*, (2005) com distribuição igual entre machos e fêmeas, não havendo assim relação entre o sexo e a ocorrência dos tumores do SNP em gatos. A maioria das neoplasias ocorreram na região da cabeça, como o observado em 10 gatos (sendo cinco em orelha) e tórax em sete gatos, o que difere parcialmente da literatura, onde os relatos são mais frequentes em cabeça, pescoço e membros (GROSS *et al.*, 2005; SCHULMAN *et al.*, 2009). Quatro gatos com tumores de orelha eram de pelagem branca, estando predispostos às lesões primárias por incidência solar, e consequentemente, lesões traumáticas devido à irritação local; e seis gatos com tumores em região do tórax tinham histórico de aplicação vacinal e ou medicamentosa neste local. Apesar de serem locais sugestivos de traumas, não há associação da ocorrência destes tumores com traumas como ocorre nos sarcomas de aplicação em felinos (ABDELMAGGED, 2018).

A classificação como tumores benignos (Schwannoma) ou malignos (TMBNP) foi realizada pela associação das características morfológicas celulares, pleomorfismo, anisocitose e anisocariose e índice mitótico, segundo critérios descritos por Higgins *et al.*, (2017); Silva *et al.*, (2007) e Pavarini *et al.*, (2013). Como eram materiais provenientes de biopsias, muitas eram incisionais, e em outras, as informações clínicas eram escassas ou

ausentes. Assim, não foi possível avaliar infiltração nestas neoplasias, e portanto, não foi possível padronizar a avaliação de infiltração dos casos selecionados.

Nos casos aqui relatados tanto os tumores benignos como os malignos demonstraram imunomarcção variada, sendo mais frequente a marcação para GFAP, seguido do NSE, NGFR e S100. Achados semelhantes tanto para tumores malignos e benignos são descritos por outros autores para GFAP e S-100 (CHIJIWA et al., 2004, SCHULMAN et al., 2009) e NGFR (CHIJIWA et al., 2004, MANDARA *et al.*, 2013, HIGGINS et al., 2017). O anticorpo S-100 pode marcar outros sarcomas como rabiomiossarcoma e hemangiopericitomas, porém estes não são marcados pelo NGFR (CHIJIWA et al., 2004), desta forma faz-se necessário testar a positividade para mais de um anticorpo pois, em casos pouco diferenciados, a expressão para alguns marcadores pode ser fraca ou negativa (BOOS *et al.*, 2015; HIGGINS *et al.*, 2017; MANDARA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2007; VIOTT *et al.*, 2007).

Os achados permitem concluir que as neoplasias primárias do SNP são pouco frequentes, acometendo principalmente gatos idosos, sem raça definida, e sem predileção por sexo. A localização mais afetada foi a região de cabeça e tórax e o TMBNP foi o tumor mais diagnosticado. Os marcadores recomendados para o diagnóstico IHQ destas neoplasias são o GFAP, S-100 e NGFR, porém devido a imunorreatividade variada, a busca por marcadores mais específicos deve continuar.

## REFERÊNCIAS

- ABDELMAGGED, M.A. et al. Feline vaccine-associated sarcomagenesis: Is there an inflammation-independent role for aluminium? **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 16, n.1, p. 1-14. 2018.
- BOOS, G.S. *et al.* Retrospective canine skin peripheral nerve sheath tumors data with emphasis on histologic, immunohistochemical and prognostic factors. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.35, n. 12, p. 965-974, 2015.
- CHIJIWA, K. *et al.* Immunohistochemical evaluation of canine peripheral nerve sheath tumors and other soft tissue sarcomas. **Veterinary Pathology**, v. 41, p. 307–318, 2004.
- DOBROMYLSKYJ, M. J. *et al.* Prognostic factors and proposed grading system for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in cats, based on a retrospective study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 23, n. 2, p. 168-174, 2021.
- GROSS, T. L. *et al.* Mesenchymal neoplasms and other tumors. **Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis**. 2nd ed. Ames, IA: Blackwell Science, p. 752-753, 2005.
- HANNA, F.Y. Primary brachial plexus neoplasia in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.15, n.4, p. 338-344. 2012.
- HIGGINS, R. J. *et al.* Tumors of the Nervous System. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 5 ed. Raleigh: John Wiley & Sons. p. 834-891. 2017.
- HOFFMAN, A. *et al.* Feline periocular peripheral nerve sheath tumor: a case series. **Veterinary Ophthalmology**, v. 8, n. 3, p. 153-158, 2005.
- JONES, B. R. *et al.* Nerve sheath tumours in the dog and cat. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 43, n. 5, p. 190-196, 1995.
- MANDARA, M. T. *et al.* Feline cutaneous nerve sheath tumours: histological features and immunohistochemical evaluations. **Research in Veterinary Science**, v. 95, n.2, p. 548-555, 2013.
- PAVARINI, S. *et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumor as a cause of chronic cardiac insufficiency in cattle. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 55, n. 1, p. 1-6, 2013.
- SCHULMAN, F. Y. *et al.* Feline peripheral nerve sheath tumors: histologic, immunohistochemical, and clinic pathologic correlation (59 tumors in 53 cats). **Veterinary Pathology**, v. 46, n. 6, p. 1166-1180, 2009.

SILVA, C. M. O. *et al.* Tumor maligno da bainha de nervo periférico em cães: relato de três casos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, p. 679-684, 2007.

VIOTT, A.M., *et al.* Aspectos histoquímicos e imunoistoquímicos nos neoplasmas do sistema nervoso periférico. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.5, p.1145-1153, 2007.

## ANEXO 1

Na tabela 3 estão listados os demais tumores, não utilizados até o momento neste trabalho. Seis casos foram positivos apenas para anti-NSE e dois para anti-S100, os quais serão submetidos ainda à marcação anti-NGFR. Treze foram negativos para todos os anticorpos.

Tabela 3 – Diagnóstico sugestivo e imunorreatividade anti-GFAP, -NF, -S100 e -NSE das neoplasias classificadas como sarcoma de tecido moles em gatos.

Animal	Localização	Diagnóstico Sugestivo	GFAP	NF	S100	NSE
35	Cabeça	TMBNP	-	-	-	C +
36	Cabeça	TMBNP	-	-	-	C +
37	MT	TMBNP	-	-	-	C ++
38	Tórax	TMBNP	-	-	-	C +
39	Tórax	STM Grau II	-	-	-	C +
40	Abdômen	STM Grau II	-	-	-	C +
41	Cabeça	TMBNP	-	-	N/C +++	-
42	Pescoço	TMBNP	-	-	N/C ++++	-
43	Abdômen	STM Grau II	-	-	-	-
44	Tórax	STM Grau II	-	-	-	-
45	Abdômen	STM Grau II	-	-	-	-
46	Cabeça	STM Grau I	-	-	-	-
47	Tórax	STM Grau III	-	-	-	-
48	Abdômen	STM Grau II	-	-	-	-
49	Orofaringe	STM Grau II	-	-	-	-
50	Orelha	STM Grau I	-	-	-	-
51	Orelha	STM Grau I	-	-	-	-
52	Orelha	STM Grau I	-	-	-	-
53	Tórax	STM Grau I	-	-	-	-
54	Cabeça	STM Grau II	-	-	-	-
55	Tórax	STM Grau II	-	-	-	-

(-) ausente, (+) em  $\leq 25\%$  da amostra; (++) em 25–50% da amostra; (+++) em 50–75% da amostra ou marcado; (++++)  $\geq 75\%$  da amostra; (NA) não aplicado. (C) marcação citoplasmática. (N/C) marcação nuclear e citoplasmática. (MT) Membro torácico. (MP) Membro pélvico.