

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**Faculdade de Veterinária**  
**Programa de Pós-Graduação em Veterinária**



**Tese**

**Neoplasias do sistema nervoso central de caninos e felinos**

**Taina dos Santos Alberti**

Pelotas, 2022

**Taina dos Santos Alberti**

**Neoplasias do sistema nervoso central de caninos e felinos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências (área de concentração: Sanidade Animal).

Orientadora: Eliza Simone Viégas Sallis

Pelotas, 2022

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

A332n Alberti, Taina

Neoplasias do sistema nervoso central de caninos e felinos / Taina Alberti ; Eliza Simone Viégas Sallis, orientadora. — Pelotas, 2022.

50 f.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, 2022.

1. Caninos. 2. Mieloma. 3. Felinos. 4. Neoplasias neurológicas. 5. Meningioma. I. Sallis, Eliza Simone Viégas, orient. II. Título.

CDD : 636.089607

Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

Taina dos Santos Alberti

## Neoplasias do sistema nervoso central de caninos e felinos

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 21/02/2022

Banca examinadora:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliza Simone Viégas Sallis  
Doutora em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Margarida Buss Raffi  
Doutora em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marlete Brum Cleff  
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr<sup>a</sup>. Rosimeri Zamboni  
Doutora em Sanidade Animal pela Universidade Federal de Pelotas

## Resumo

ALBERTI, Taina dos Santos. **Neoplasias do sistema nervoso central de caninos e felinos.** 2022. 50f. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2022.

As doenças do sistema nervoso central (SNC) podem ser de origem infecciosa, degenerativa, idiopática e neoplásica. Sendo as neoplasias a terceira causa mais frequente de distúrbios neurológicos na clínica de cães e gatos. Elas podem ser primárias do tecido nervoso ou secundárias a metástases e expansão tumoral, sendo o meningioma o tumor primário mais frequente e a metástase de carcinoma de mama o secundário de maior ocorrência. Em pequenos animais não há predisposição em relação ao sexo, raça ou idade, embora a maior ocorrência de neoplasias no SNC seja observada em animais adultos e idosos. Embora as neoplasias sejam de grande importância, são escassos os estudos que abranjam especificamente os parâmetros epidemiológicos e patológicos das diferentes neoplasias neurológicas. Dessa forma, a presente tese teve por objetivo realizar um estudo epidemiológico e patológico das neoplasias neurológicas diagnosticadas em caninos e felinos no Laboratório Regional de Diagnóstico da Faculdade de Veterinária, da Universidade Federal de Pelotas (LRD/FV/UFPel), no período de 2000 a 2020. Levando em consideração os objetivos a tese é composta por três artigos, dois sobre neoplasias secundárias com metástases para o sistema nervoso central e um estudo epidemiológico sobre as neoplasias do SNC de cães e gatos diagnosticados no LRD/FV/UFPel.

**Palavras-chave:** caninos; felinos; meningioma; mieloma; neoplasias neurológicas; osteossarcoma extraesquelético

## Abstract

ALBERTI, Taina dos Santos. **Canine and feline central nervous system neoplasms.** 2022. 50f. Thesis (Doctor degree in Sciences) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2022.

Central nervous system (CNS) diseases can be of infectious, degenerative, idiopathic and neoplastic origin. Neoplasms are the third most frequent cause of neurological disorders in the dog and cat clinic. They can be primary from the nervous tissue or secondary to metastases and tumor expansion, with meningioma being the most frequent primary tumor and breast carcinoma metastasis the most frequent secondary one. In small animals there is no predisposition regarding sex, race or age, although the highest occurrence of CNS neoplasms is observed in adult and elderly animals. Although neoplasms are of great importance, there are few studies that specifically cover the epidemiological and pathological parameters of different neurological neoplasms. Thus, the present thesis aimed to carry out an epidemiological and pathological study of neurological neoplasms diagnosed in canines and felines at the Regional Diagnostic Laboratory of the Faculty of Veterinary, Federal University of Pelotas (LRD/FV/UFPel), in the period of 2000. to 2020. Taking into account the objectives, the thesis consists of three articles, two on secondary neoplasms with metastases to the central nervous system and an epidemiological study on CNS neoplasms in dogs and cats diagnosed at LRD/FV/UFPel.

**Keywords:** canines; cats; meningioma; myeloma; neurological neoplasms; extraskeletal osteosarcoma

## **Lista de Figuras**

### **Artigo 1**

- Figura 1 Felino com MM demonstrando quadro de diátese hemorrágica. Petéquias e equimoses na superfície pleural do pulmão (A) e no encéfalo (B) (setas)..... 21
- Figura 2 Mieloma múltiplo com plasmocitose extramedular em felino. A - Medula óssea apresentando hipercelularidade (\*), com predomínio de células redondas, núcleo hipercromático excêntrico e citoplasma eosinofílico (inset). HE, obj. 20x. B - Encéfalo com presença de células neoplásicas, correspondente a metástase de MM (seta). HE, obj. 20x. C - Fígado com infiltração de células neoplásicas no parênquima (seta) e no interior da veia centrolobular (cabeça de seta). HE, obj. 20x. D - Coração com presença de plasmócitos neoplásicos em meio aos cardiomiócitos (seta). HE, obj. 40x..... 22
- Figura 3 Imunohistoquímica da medula óssea do felino com MM. A - Imunomarcação positiva das células neoplásicas para MUM1 (setas). Obj. 40x. B - Imunomarcação das células tumorais para CD138. Obj.40x. C - Ausência de imunomarcação para CD79a. Obj. 20x D - IHQ negativa para CD3. Obj. 20x..... 23

## Artigo 2

- Figura 1 Metastases extraskeletal osteosarcoma in a dog. 1A. Lung with white, multifocal nodules on the pleural surface (arrow) and a large mediastinal mass with a reddish-white, bossed surface (arrowhead). 1B. Brain with wine and matte area in the region of the parietal and occipital cortex..... 33
- Figura 2 Histopathology of extraskeletal osteosarcoma in a dog. 2A. Mediastinal neoplasm with cellular proliferation (\*) and large amounts of bone trabeculae (arrow). HE, magnification 4x. Giant osteoclast cells (arrow) in the middle of pleomorphic and polygonal cells. HE, magnification 40x. 2B. Von Kossa staining showing the bone matrix (magnification40x) ..... 33
- Figura 3 Immunohistochemical analysis of canine extraskeletal osteosarcoma. 3A. Mediastinal mass. Positive immunostaining of neoplastic cells for vimentin (arrows). Magnification 4x. 3B. Mediastinal mass. Giant osteoclast cells with Ki67 immunostaining (arrows). Magnification 40x. 3C. Lung. Cytokeratin-positive for bronchial epithelium (arrow) and negative for neoplastic cells (\*). Magnification 10x. 3D. Brain. Positive immunostaining of nerve cells for S100 Protein (arrow) and negative for neoplasm (\*). Magnification 4x ..... 34

### Artigo 3

- Figura 1 Macroscopia de neoplasias neurológicas em caninos. 1A – Metástase de osteossarcoma extraesquelético, substituindo o tecido nervoso na região entre córtex parietal e occipital (seta). 1B – Carcinoma de glândula hepatóide metastático na medula espinhal (seta). 1C – Áreas multifocais, vermelho-enegrecidas, correspondentes à metástase de hemangiossarcoma (setas). 1D – Meningioma focal na região de bulbo olfatório e córtex frontal (seta). 1E – Lesões multifocais de meningioma no córtex temporal (setas). 1F – Neuroblastoma olfatório infiltrando tecido nervoso na região de córtex frontal (seta)..... 39
- Figura 2 Microscopia de neoplasias, primárias e secundárias, no sistema nervoso central de caninos e felinos. 1<sup>a</sup> – Cerebelo de canino com metástase de carcinoma anaplásico de mama (\*). HE, obj.40x. 1B – Metástase de carcinoma tubular de mama no encéfalo de felino (\*). HE, obj.40x. 1C – Hemangiossarcoma secundário em córtex encefálico de um canino, com grande quantidade de sangue e formação de vasos (setas). HE, obj.4x. 1D – Metástase de carcinoma de glândula hepatóide no canal medular em canino (\*), com compressão dos nervos da cauda equina (seta). HE, obj.4x. 1E – Meningioma microcístico no encéfalo de canino (\*). HE, obj.10x. 1F – Neuroblastoma em canino, infiltrando córtex frontal (\*). HE, obj.4x..... 40

## **Lista de Tabelas**

### **Artigo 3**

Tabela 1	Classificação do tipo, origem e localização das neoplasias neurológicas dos felinos encaminhados ao LRD/FV/UFPel e determinação do sexo, idade e raça dos animais acometidos .....	40
Tabela 2	Classificação do tipo, origem e localização das neoplasias neurológicas dos caninos encaminhados ao LRD/FV/UFPel e determinação do sexo, idade e raça dos animais acometidos .....	41

## **Sumário**

<b>1 Introdução.....</b>	<b>10</b>
<b>2 Artigos.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Artigo 1.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2 Artigo 2.....</b>	<b>24</b>
<b>2.3 Artigo 3.....</b>	<b>35</b>
<b>3 Considerações Finais.....</b>	<b>45</b>
<b>Referências.....</b>	<b>46</b>

## 1 Introdução

As doenças que acometem o sistema nervoso central (SNC) de caninos e felinos, podem ser de causa infecciosa, congênita, degenerativa, neoplásica e idiopática. Em caninos as enfermidades de origem idiopática (epilepsia idiopática) são as mais frequentes, seguido pelas doenças infecciosas, como a cinomose e as doenças degenerativas (PELLEGRINO et al., 2011). Já em felinos, as alterações neurológicas mais frequentemente observadas são as doenças congênitas (hipoplasia cerebelar), degenerativas (incluindo a síndrome de disautonomia felina), infecciosas (peritonite infecciosa felina, toxoplasmose e criptococose) e neoplásicas (linfoma) (BRADSHAW et al., 2004).

A frequência das doenças neurológicas, varia de acordo com a região geográfica estudada (BRADSHAW et al., 2004; FLUEHMANN et al., 2006; SNYDER et al., 2006; TALARICO & SCHATZBERG, 2010; PELLEGRINO et al., 2011). Essas diferenças podem ser reflexo de mudanças na prevalência das doenças, diferenças na população estudada (raça e idade) ou outras razões desconhecidas (BAGLEY et al., 1999).

Em pequenos animais as neoplasias representam a terceira causa mais frequente de distúrbios neurológicos (CHAVES et al., 2018b; FRADE et al., 2018), sendo um dos principais motivos de eutanásia e/ou morte na clínica de cães e gatos, principalmente em animais adultos e idosos (MCENTEE & DEWEY, 2013).

As neoplasias neurológicas podem ser primárias ou secundárias, sendo as primárias originadas no tecido nervoso (células da glia e neurônio), nas células de revestimento (interno e externo) do encéfalo (meninge e plexo coroide) ou em elementos vasculares e, as secundárias devido a processos de metástases ou expansão tumoral (SONG et al., 2013; CHAVES et al., 2018a).

Em felinos e caninos a neoplasia primária mais frequente é o meningioma, seguido pelos gliomas. Os tumores de plexo coroide, ependimomas, neuroblastomas e tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETs), também, são neoplasmas primários do tecido nervoso, porém de menor ocorrência. Além destas variantes a presença de hemangiossarcoma, sarcomas histiocíticos e linfossarcoma apenas no SNC, também, são considerados como tumores primários (MCENTEE & DEWEY, 2013).

As principais neoplasias secundárias são decorrentes de metástases, principalmente de carcinomas mamários, carcinomas pulmonares e carcinomas prostáticos e com menor frequência as metástases de hemangiossarcoma, melanoma e linfossarcoma. Dentre os neoplasmas secundários decorrentes de expansão para o tecido nervoso estão principalmente o adenocarcinoma nasal, carcinoma de células escamosas nasal, osteossarcomas/condrossarcomas localizados no crânio e tumores da hipófise, como macroadenoma hipofisário (MCENTEE & DEWEY, 2013).

As neoplasias que afetam o SNC, podem ocorrer em cães e gatos de qualquer idade, sexo ou raça. Entretanto em ambas as espécies a maioria dos casos são observados em animais de meia idade e idosos. Em cães há uma predisposição racial para o desenvolvimento de algumas neoplasias como os meningiomas em raças dolicocefálicas e os gliomas em raças braquicefálicas. Nos felinos, não existem evidências de predisposição racial. Em relação ao sexo a maioria dos estudos descreve ausência de predisposição, porém alguns estudos apontam uma predisposição quanto ao sexo para os meningiomas, sendo em cães observados principalmente em fêmeas e em felinos nos machos (MCENTEE & DEWEY, 2013; ALBERTI et al., 2021).

A realização de estudos retrospectivos de lesões que afetam o sistema nervoso central demonstra o potencial da utilização destes dados, para que seja estabelecida a frequência e distribuição dos transtornos neurológicos em relação às diferentes variáveis como etiologia, idade, raças e distribuição geográfica. Estas informações são essenciais para compreender as variações das lesões neurológicas, que sem dúvida, estão relacionadas com inúmeros fatores inclusive a realidade sociocultural do ambiente em que vivem os animais afetados.

A realização deste trabalho visa identificar as neoplasias que acometem o sistema nervoso central de caninos e felinos domésticos na região sul do Rio Grande do Sul.

## **2 Artigos**

### **2.1 Artigo 1**

#### **Mieloma múltiplo em felino**

Taina dos Santos Alberti, Fabiano da Rosa Venancio, Rosimeri Zamboni, Haide Valeska Scheid, Carolina Buss Bruner, Margarida Buss Raffi & Eliza Simone Viégas Sallis

Publicado na revista Acta Scientiae Veterinariae, volume 48, suplemento 1 de 2020

## **Mieloma múltiplo em felino**

## Multiple myeloma in feline

Taina dos Santos Alberti<sup>1</sup>, Fabiano da Rosa Venancio<sup>1</sup>, Rosimeri Zamboni<sup>1</sup>,

HaideValeska Scheid<sup>1</sup>, Carolina Buss Bruner<sup>1</sup>, Margarida Buss Raffi<sup>1</sup> & Eliza Simone

# Viégas Sallis<sup>1</sup>

6 <sup>1</sup>Departamento de Patologia Animal, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de  
7 Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil. CORRESPONDENTE: T. S. Alberti  
8 [taina\_alberti@yahoo.com] & R. Zamboni [rosi\_zamboni@yahoo.com.br]. Laboratório  
9 Regional de Diagnóstico (LRD), Faculdade de Veterinária, UFPel, CEP 96010-900, Campus  
10 Universitário S/N, Capão do Leão, RS, Brasil.

## ABSTRACT

13 **Background:** Multiple myelomas (MM) are malignant neoplasms originating in the bone  
14 marrow plasmacytes, and are characterized by the presence of persistent hyperglobulinemia.  
15 Although they are rarely found in domestic animals, the canine species is most affected. In  
16 felines, they represent less than 1% of hematopoietic neoplasms, and mainly occur in older  
17 animals aged 10-12 years. The aim of the present study was to report a case of multiple  
18 myeloma, with extramedullary plasmacytosis in a feline.

19 **Case:** A 3-year-old feline, female, mixed breed, with a history of apathy, anorexia, halitosis,  
20 and vomiting was referred to the Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD) at the  
21 Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Oral examination revealed a cyanotic oral mucosa  
22 and ulcerative lesions on the gingiva. The necropsy showed generalized lymphadenomegaly,  
23 splenomegaly, and hemorrhagic diathesis. Organ fragments were collected and fixed in 10%  
24 buffered formalin. After 48 hours, the samples were cleaved, embedded in paraffin, and stained

1 using the routine hematoxylin and eosin technique. Selected sections were subjected to  
2 immunohistochemistry (IHC) using the streptavidin-biotin method. The CD79a, CD138, CD3,  
3 and MUM1 antibodies were used. Histopathological evaluation of the bone marrow revealed  
4 hypercellularity with predominant round pleomorphic cells (90%), which presented an  
5 eccentric basophilic nucleus and abundant eosinophilic cytoplasm. The same neoplastic cells  
6 infiltrated the gingival mucosa, lymph nodes, spleen, liver, kidneys, heart, lungs, and brain. The  
7 IHC showed positive immunostaining for MUM1 and CD138 antibodies.

8 **Discussion:** The diagnosis of MM in the present study was based on histopathology and by  
9 IHC. According to the literature, the presence of neoplastic plasmacytes in the bone marrow  
10 (>20%), osteolytic lesions, monoclonal gammopathy, and Bence-Jones proteinuria should be  
11 investigated in suspected MM cases. The presence of two or more of these characteristics is  
12 necessary for confirmed diagnosis. However, studies show that only 50% of felines with MM  
13 have two or more of these characteristics, with cell morphology and neoplastic infiltration in  
14 other organs being important parameters for the definitive diagnosis of MM in them. For MM  
15 diagnosis by IHC, CD79a, CD138, and MUM1 can be used. In this report, there was positive  
16 immunostaining for MUM1 and CD138, which allowed the exclusion of other neoplasms of  
17 hematopoietic origins. The origin of MM is unknown, but chronic immune stimulation is  
18 believed to be involved in humans. In felines, although infection by the feline  
19 immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia (FeLV) is commonly associated with the  
20 occurrence of lymphomas, the same is not described for MM. This was corroborated in the  
21 present study, since the animal in this report tested negative for FIV and FeLV. In cats, MM  
22 has no apparent predilection for race or sex, and mainly affects older animals (average age, 10  
23 years). Although MM is rare, it has been described not only in this case, but also in young cats.  
24 The infiltration of neoplastic plasmacytes in the extramedullary tissues (extramedullary  
25 plasmacytosis) is observed more frequently in felines than in canines, and mainly occurs in the

1 lymph nodes, spleen, and liver. In this case, there was disseminated extramedullary  
2 plasmacytosis involving multiple organs, such as the brain, lungs, heart, and kidneys. Persistent  
3 hyperglobulinemia is the main clinical manifestation of MM observed in 87.7% of cats with  
4 this neoplasm. However, this variation can also be observed in other pathologies, such as  
5 chronic lymphocytic leukemia, B cell lymphoma, primary macroglobulinemia, and chronic  
6 infections (e.g., ehrlichiosis, leishmaniasis, and heartworm disease). Hence, MM should always  
7 be considered as differential diagnosis when diagnosing the aforementioned diseases.

8 **Key words:** hyperglobulinemia, hematopoietic neoplasia, immunohistochemistry, bone marrow

9 **Descritores:** hiperglobulinemia, neoplasia hematopoiética, imunohistoquímica, medula óssea

10

11

## INTRODUÇÃO

12 Mielomas múltiplos (MM) são neoplasias malignas, com origem em células linfoides  
13 da medula óssea (plasmócitos), caracterizados pela produção excessiva de imunoglobulinas  
14 monoclonais [1,7]. Em animais domésticos são tumores pouco frequentes, sendo a espécie  
15 canina a mais afetada [1,4,9]. Em felinos, os MM correspondem a menos de 1% das neoplasias  
16 hematopoiéticas e não apresentam relação com a infecção pelos vírus da leucemia felina (FeLV)  
17 e o vírus da imunodeficiência felina (FIV). Ocorrem principalmente em gatos idosos, com idade  
18 entre 10 e 12 anos [2,3,5].

19 Os MM se desenvolvem de forma insidiosa, com manifestação clínica inespecífica,  
20 sendo letargia, depressão, anorexia, perda de peso e vômito os sinais clínicos mais frequentes  
21 [2,5]. Disfunções orgânicas como osteopatias, pancitopenia, aumento da viscosidade sanguínea,  
22 hipercalcemia e doença renal são quadros secundários frequentemente observados em  
23 decorrência da infiltração das células neoplásicas e da hiperglobulinemia [1].

24 O objetivo do presente trabalho foi relatar um caso de mieloma múltiplo, com  
25 plasmocitose extramedular em um felino de três anos de idade encaminhado ao Laboratório

1 Regional de Diagnóstico, da Faculdade de Veterinária, da Universidade Federal de Pelotas  
2 (LRD/FV/UFPel).

3

4

## CASO

5 Foi encaminhado para necropsia ao Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD), da  
6 Faculdade de Veterinária, da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) cadáver de um felino,  
7 fêmea, sem raça definida, de três anos de idade, com histórico de apatia, anorexia, halitose e  
8 vômito. Segundo o médico veterinário responsável o animal era FIV e FELV negativo.

9 No exame externo, o animal apresentava mucosas cianóticas e lesões ulcerativas na  
10 gengiva. Na necropsia, observou-se linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia e  
11 hemorragias petequiais e equimoses na superfície pleural, no pericárdio e no encéfalo (Figura  
12 1A e B). Fragmentos dos órgãos das cavidades abdominal e torácica, encéfalo e medula óssea  
13 foram coletados e fixados em formalina tamponada 10%. Após 48 horas, as amostras de tecido  
14 foram clivadas, incluídas em parafina, cortadas em secções de 3  $\mu\text{m}$  de espessura e coradas pela  
15 técnica de rotina Hematoxilina e Eosina (HE)<sup>1</sup>.

16 Cortes selecionados da medula óssea e linfonodos foram colhidos em lâminas  
17 positivadas e submetidos à técnica de imunohistoquímica (IHQ), pelo método streptavidina-  
18 biotina. Os anticorpos primários utilizados foram o CD79a (Clone HM47/A9)<sup>2</sup>, CD3 (Clone  
19 4C7)<sup>2</sup>, CD138 (Clone B-A38)<sup>2</sup> e MUM 1 (Clone BC5)<sup>2</sup>, todos na diluição de 1:100. Para a  
20 visualização das imunomarcações foi utilizado como cromógeno o 3-3' diaminabenzidina  
21 (DAB)<sup>3</sup>. As secções foram contracoradas com Hematoxilina de Harris<sup>4</sup>. Como controle  
22 negativo, de cada caso, utilizou-se uma seção de tecido analisado, incubado apenas com o  
23 diluente do anticorpo, Phosphate Buffered Saline (PBS)<sup>2</sup>.

24 No exame histopatológico da medula óssea observou-se uma hipercelularidade,  
25 composta por células redondas pleomórficas, com núcleo hiperclorâmico, arredondado e

1 excêntrico e abundante citoplasma eosinofílico. Havia duas a três figuras de mitose por campo  
2 de maior aumento (40x). Este padrão celular correspondia a 90% da população de células  
3 presentes na medula. Células neoplásicas foram observadas, também, no interior de vasos  
4 linfáticos e infiltrando a mucosa gengival, linfonodos, baço, fígado, rim, pulmão, coração e  
5 encéfalo (Figura 2A, B, C e D). Na técnica de IHQ houve imunomarcação das células  
6 neoplásicas para MUM1 e CD138. Nas seções incubadas com os anticorpos CD79a e CD3 não  
7 houve imunomarcações (Figura 3A, B, C e D).

8

## 9 DISCUSSÃO

10 O diagnóstico de MM no presente caso foi baseado nos achados histopatológicos e  
11 confirmado pela IHQ. Segundo a literatura, para estabelecer o diagnóstico de MM deve haver  
12 mais de 20% de plasmócitos neoplásicos na medula óssea, lesões osteolíticas, gamopatia  
13 monoclonal e proteinúria de Bence-Jones, sendo necessária a presença de duas ou mais destas  
14 características [3,9]. Entretanto, Patel *et al.* [5] descrevem que apenas 50% dos felinos  
15 apresentam duas ou mais dessas características, sendo a morfologia das células neoplásicas e o  
16 acometimento de outros órgãos parâmetros fundamentais para o diagnóstico definitivo de MM  
17 nesta espécie [5]. No presente caso as alterações clínicas não foram avaliadas devido a  
18 manifestação inespecífica e evolução rápida do quadro clínico para a morte, sendo o exame  
19 histopatológico e IHQ determinantes para o diagnóstico do neoplasma.

20 Em animais a IHQ é pouco utilizada nos casos de MM, porém esta técnica pode auxiliar  
21 na confirmação do diagnóstico, principalmente quando as células são anaplásicas [9]. Nesses  
22 casos a IHQ pode ser realizada através da utilização dos anticorpos CD79a, CD138 e MUM1,  
23 sendo o CD79a expresso em 80% das neoplasias de plasmócitos e o MUM1 em 90% dos casos  
24 de MM. Os anticorpos CD20, CD38 e CD3, utilizados na rotina diagnóstica de linfomas, não  
25 expressam imunomarcação positiva para MM [6,9]. No presente caso houve imunomarcação

1 positiva para MUM1 e CD138 o que permitiu descartar outras origens hematopoiética das  
2 células neoplásicas.

3 Nas diferentes espécies a origem do MM é desconhecida, porém em humanos acredita-  
4 se que a estimulação imunológica crônica esteja envolvida, como nos casos de infecção das  
5 células dendríticas por herpesvírus 8, as quais secretam altos níveis de interleucina 6, o que  
6 resulta em diferenciação de plasmócitos e possivelmente transformação maligna destas células  
7 [4,9]. Em felinos a ocorrência de linfomas está relacionado com a infecção por FIV e FeLV,  
8 porém, nos casos de MM não há associação com estes vírus [3,9]. No caso relatado o animal  
9 era FIV e FeLV negativo, reforçando a ausência de relação na ocorrência deste neoplasma com  
10 essas infecções virais.

11 Nos felinos o MM não apresenta predileção aparente por raça ou sexo e corre  
12 principalmente em animais idosos, com 10 a 12 anos de idade [3]. Apesar de pouco frequente,  
13 há relatos, também, desse neoplasma em animais jovens [2], assim como no presente caso,  
14 devendo a ocorrência do MM ser considerada em qualquer faixa etária.

15 A plasmocitose extramedular, caracterizada pelo infiltrado de células neoplásicas do  
16 MM em tecidos extramedulares, é observada com maior frequência em felinos do que em  
17 caninos, ocorrendo principalmente nos linfonodos, baço e fígado [5,9]. No presente relato além  
18 de se observar plasmocitose extramedular nos órgãos descritos, verificou-se, também, no  
19 encéfalo, pulmão, coração e rim, nos quais não há descrição na literatura.

20 Nas diferentes espécies a manifestação clínica é inespecífica, sendo a hiperglobulinemia  
21 persistente o principal indicativo clínico de MM [5]. Em gatos a hiperglobulinemia é observada  
22 em 87,7% dos casos, porém outras patologias como leucemia linfocítica crônica, linfoma de  
23 células B, macroglobulinemia primária ou infecções crônicas, como erliquiose, leishmaniose e  
24 dirofilariose, podem cursar, também, com essa alteração clínica, devendo ser realizado o

1 diagnóstico diferencial [5,8]. No caso descrito não havia diagnóstico presuntivo devido à  
2 ausência de exames complementares, sendo o diagnóstico estabelecido somente *post mortem*.

3 Embora o MM seja mais frequente em felinos idosos, pode ser observado em animais  
4 de qualquer idade e, de forma disseminada.

5

## 6 **MANUFACTURERS**

7 <sup>1</sup>Easyway Comercio e Servicos em Informática Ltda. São Bernardo do Campo, SP, Brazil.

8 <sup>2</sup>Biocare Medical, LLC. Pacheco, CA, USA.

9 <sup>3</sup>Merck/Sigma Aldrich Co. Saint Louis, MO, USA

10 <sup>4</sup>Prograu – Produtos para laboratórios Ltda. Recife, PE, Brazil

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

13

## 14 **REFERÊNCIAS**

15 **1 Abreu C.B., Nogueira R.B., Oliveira L.E.D., Paiva F.D., Junior A.C.C.L. & Seixas J.N.**

16 **2016.** Mieloma múltiplo em cão: relato de caso. *Acta Scientiae Veterinariae*. 44: 146.

17 **2 Appel S.L., Moens N.M.M, Abrams-Ogg A.C.G., Woods J.P., Nykamp S. & Bienzle D.**

18 **2008.** Multiple myeloma with central nervous system involvement in a cat. *Journal of the*  
19 *American Veterinary Medical Association*. 233(5): 743-747.

20 **3 Hanna F. 2005.** Multiple myelomas in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 7: 275-  
21 287. DOI: 10.1016/j.jfms.2004.12.005

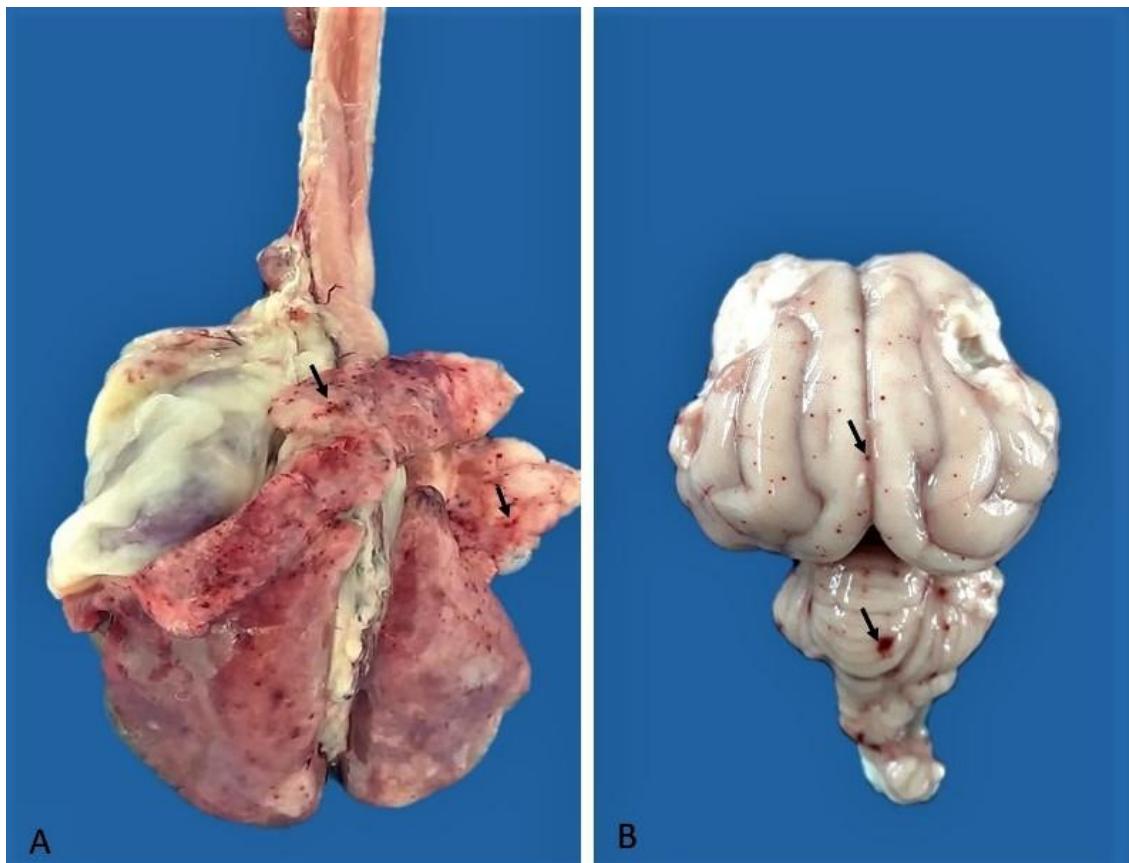
22 **4 Munhoz T.D., Martins M.R., Pinto M.L., Dias V.S.V. & Dias W.O. 2016.** Mieloma  
23 múltiplo num cão: relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*. 38(3): 231-234.

- 1   **5 Patel R.T., Caceres A., French A.F. & Mcmanus P.M. 2005.** Multiple myeloma in 16 cats:  
2   a retrospective study. *Veterinary Clinical Pathology*. 34 (4):341–352.
- 3   **6 Ramos-Vara J.A., Miller M.A. & Valli V.E.O. 2007.** Immunohistochemical detection of  
4   multiple myeloma 1/interferon regulatory factor 4 (MUM1/IRF-4) in canine plasmacytoma:  
5   comparison with CD79a and CD20. *Veterinary Pathology*. 44: 875–884.
- 6   **7 Salema C.L.Z. & Carvalho C. 2019.** Diagnósticos, tratamentos e prognósticos do mieloma  
7   múltiplo. *Revista de Ciências da Saúde*. 4(1):1-9.
- 8   **8 Santos R.S., Luz C.C., Rocha V.M., Larangeira D.F. & Barrouin-melo S.M. 2017.**  
9   Mieloma múltiplo em cão com apresentação clínica atípica de paralisia facial bilateral: relato  
10   de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 69(5): 1225-1230. DOI:  
11   10.1590/1678-4162-8182.
- 12   **9 Valli V.E., Bienzle D. & Meuten D.J. 2017.** Tumors of the Hemolymphatic System. In:  
13   Meuten D.J. (Ed.). *Tumors in Domestic Animals*. 5.ed. Iowa State University Press: Iowa. pp.  
14   203-321.

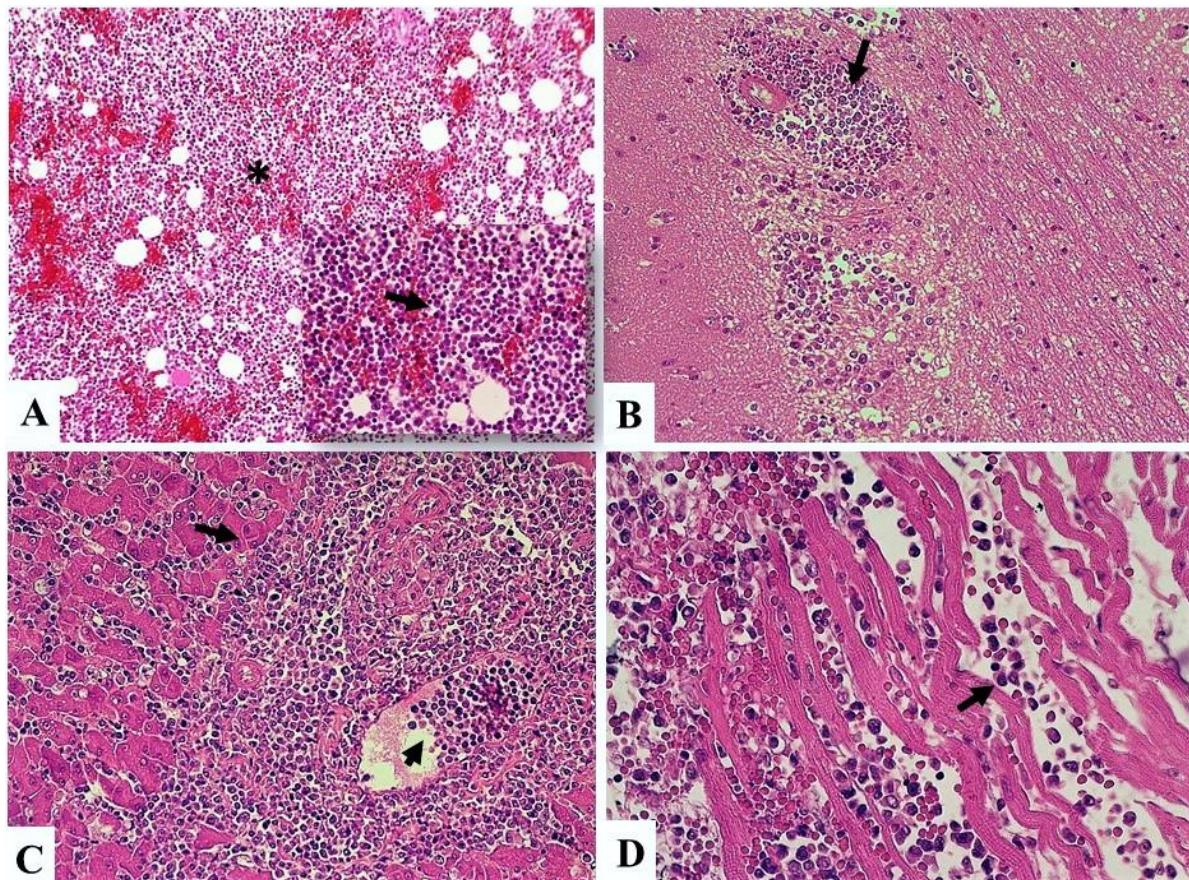
1

**Lista de figuras**

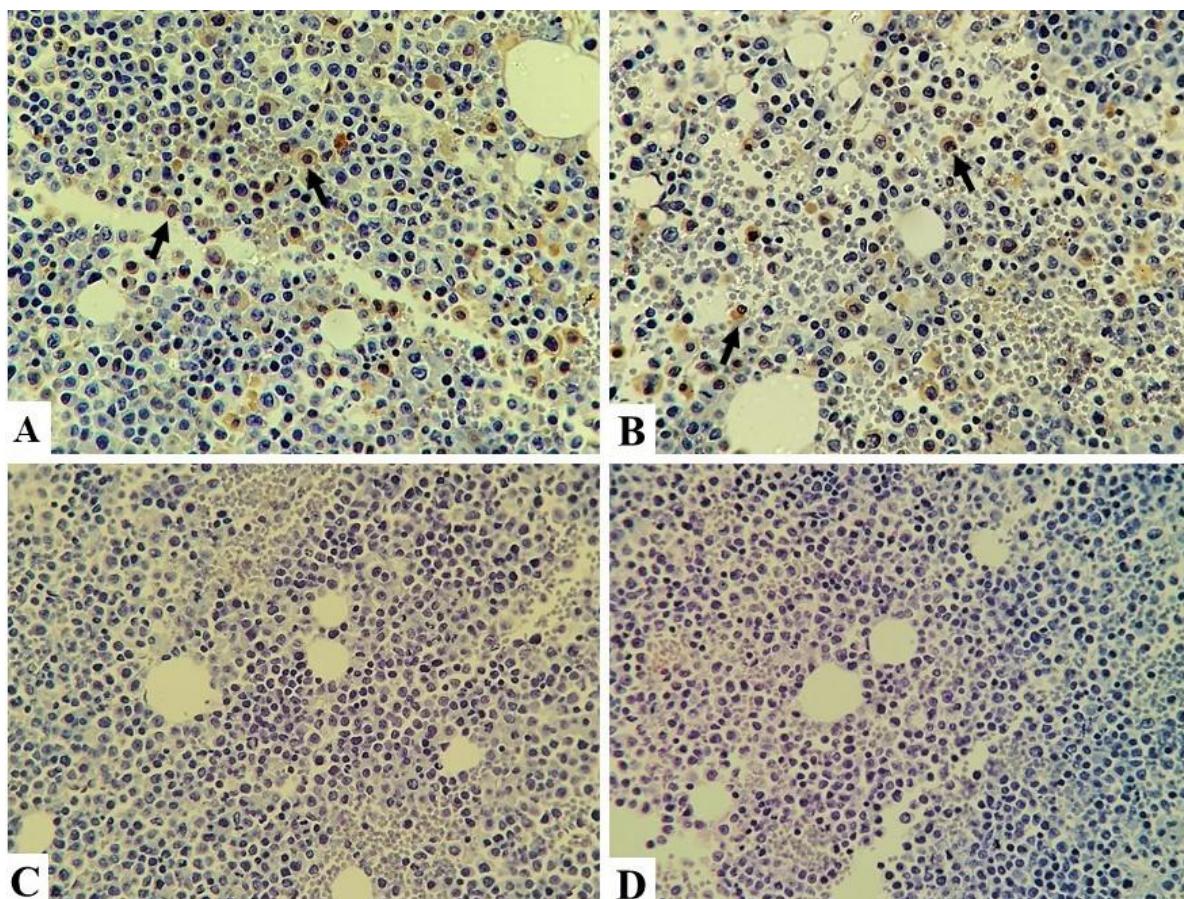
2



3 **Figura 1.** Felino com MM demonstrando quadro de diátese hemorrágica. Petéquias e  
4 equimoses na superfície pleural do pulmão (A) e no encéfalo (B) (setas).



**Figura 2.** Mieloma múltiplo com plasmocitose extramedular em felino. A - Medula óssea apresentando hipercelularidade (\*), com predomínio de células redondas, núcleo hiperchromático excêntrico e citoplasma eosinofílico (inset). HE, obj. 20x. B - Encéfalo com presença de células neoplásicas, correspondente a metástase de MM (seta). HE, obj. 20x. C - Fígado com infiltração de células neoplásicas no parênquima (seta) e no interior da veia centrolobular (cabeça de seta). HE, obj. 20x. D - Coração com presença de plasmócitos neoplásicos em meio aos cardiomiócitos (seta). HE, obj. 40x.



1 **Figura 3.** Imunohistoquímica da medula óssea do felino com MM. A - Imunomarcação positiva  
2 das células neoplásicas para MUM1 (setas). Obj. 40x. B - Imunomarcação das células tumorais  
3 para CD138. Obj.40x. C - Ausência de imunomarcação para CD79a. Obj. 20x. D - IHQ negativa  
4 para CD3. Obj. 20x.  
5

## 2.2 Artigo 2

### **Mediastinal extraskeletal osteosarcoma in a canine with pulmonary and cerebral metastasis**

Taina dos Santos Alberti, Rosimeri Zamboni, Fabiano da Rosa Venancio, Carolina Buss Bruner, Margarida Buss Raffi, Ana Lucia Schild & Eliza Simone Viégas Sallis

Publicado na revista Acta Scientiae Veterinariae, volume 49, suplemento 1 de 2021

## Mediastinal extraskeletal osteosarcoma in a canine with pulmonary and cerebral metastasis

**Taina dos Santos Alberti<sup>1</sup>, Rosimeri Zamboni<sup>1</sup>, Fabiano da Rosa Venancio<sup>1</sup>, Carolina Buss Bruner<sup>1</sup>, Margarida Buss Raffi<sup>1</sup>, Ana Lucia Schild<sup>2</sup>& Eliza Simone Viégas Sallis<sup>1</sup>**

6      <sup>1</sup>Departamento de Patologia Animal, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de  
7      Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil. CORRESPONDENTE: T. S. Alberti  
8      [taina\_alberti@yahoo.com] & R. Zamboni [rosi\_zamboni@yahoo.com.br]. <sup>2</sup>Laboratório  
9      Regional de Diagnóstico (LRD), Faculdade de Veterinária, UFPel, CEP 96010-900, Campus  
10     Universitário S/N, Capão do Leão, RS, Brasil.

## ABSTRACT

13 **Background:** Extraskeletal osteosarcoma (EOS), a rare variant of osteosarcoma (OS), is a  
14 malignant neoplasm that develops in soft tissues without primary bone involvement. This study  
15 aims to describe a case of EOS with a mediastinal location in a canine.

16 **Case:** A 10-year-old male, Uruguayan, Cimarron dog was presented to the Laboratório  
17 Regional de Diagnóstico, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas  
18 (LRD/FV/UFPel) for necropsy. The dog had a history of submandibular swelling, progressive  
19 hind limb paralysis, muscle atrophy, and breathing difficulties. During necropsy, in the thoracic  
20 cavity, approximately 900 mL of serosanguinous exudate and a reddish-brown, bossed  
21 mediastinal mass measuring 15.0 cm in the longest axis were also noted. The lung exhibited  
22 multifocal to coalescent, white, firm nodules extending from the pleura to the parenchyma and  
23 measuring up to 4.5 cm in diameter. In the parietal and occipital region of the brain, a matte  
24 wine mass measuring 2.3 cm in the longest axis was observed. Fragments of the neoplastic  
25 mass, organs of the abdominal and thoracic cavities, and the brain were harvested and fixed in

1 10% buffered formalin. After 48 hours, the samples were routinely processed, incorporated in  
2 paraffin, cut into 3 µm-thick sections, and stained using Hematoxylin and Eosin (HE). Selected  
3 sections of the neoplasm, the lung, and the brain were subjected to Von Kossa staining and  
4 immunohistochemical (IHC) analysis. For IHC, primary anti-cytokeratin monoclonal  
5 antibodies (clone AE1 / AE3, BioCare Medical) at a 1:100 dilution, vimentin (clone V9,  
6 BioCare Medical) at a 1:100 dilution, S100 Protein (clone 15E2E2, BioCare Medical) at a 1:100  
7 dilution, and Ki67 (SP6 clone, BioCare Medical) at a 1:50 dilution were used. Immunostaining  
8 was visualized using 3-3' diaminobenzidine (DAB). Histological evaluation of the mediastinal  
9 mass, the pulmonary nodules, and the central nervous system among polygonal mesenchymal  
10 cells was conducted. Marked pleomorphism with euchromatic, rounded to oval nuclei, evident  
11 nucleoli, and poorly delimited eosinophilic cytoplasm. Neoplastic cells were arranged in nests  
12 and bundles with an invasive growth pattern. Osteoid and bone matrix formation as well as  
13 multinucleated giant cells of the osteoclast type were observed. The bone matrix was better  
14 evidenced in Von Kossa staining. IHC in all analyzed sections of the neoplastic cells showed  
15 positive immunostaining for Vimentin and Ki67. In the sections incubated with anti-cytokeratin  
16 and S100 protein antibodies showed no presence of neoplastic cells.

17 **Discussion:** The diagnosis of EOS was based on the absence of primary bone lesions during  
18 microscopic necroscopy and on the exclusion of other histogenetic origins using IHC. The  
19 absence of primary bone lesions was the main attribute that differentiates EOS from other  
20 variants osteosarcomas, such as central/medullary and surface OS (periosteal and paraosteal)  
21 most frequently in canine species. The origin of EOS is uncertain. However, its occurrence has  
22 been originated with in pluripotent cells or previous injuries, such as retention of surgical  
23 sponges and vaccination sites. In this case, since the animal had no clinical history of injuries  
24 or surgical procedures that could induce the formation of a mediastinal neoplasm, the probable  
25 origin of the neoplasm was pluripotent cells. In dogs, EOS occurs mainly in the mammary

1 glands, digestive system, liver, spleen, and subcutaneous tissue. Furthermore, the mediastinal  
2 location observed in this study was described only in goats. The clinical signs are nonspecific  
3 and varies with the location of the tumor, as observed in the present report. EOS may also  
4 present mediastinal location in the canine species. Necropsy, histopathological examination,  
5 and IHC were essential to establish the diagnosis of this OS variant.

6 **Key words:** osteosarcoma, mesenchymal neoplasm, mediastinal tumor

7

## 8 INTRODUCTION

9 Extraskeletal osteosarcomas (EOS) are malignant neoplasms of mesenchymal origin  
10 and are characterized by the production of osteoid. They develop in soft tissues without primary  
11 bone involvement, representing a rare variant of osteosarcoma (OS) in all species. In dogs, it  
12 corresponds to < 1% of OS diagnoses [13,16].

13 EOS are locally invasive and highly metastatic neoplasms, with lung metastasis  
14 occurring in 90% of cases. The prognosis is unfavorable with an average survival of 2 months  
15 after diagnosis [2,4,6,10]. The aim of this study was to report a case of EOS with a mediastinal  
16 location in a canine referred to the Laboratório Regional de Diagnóstico, of the Faculdade de  
17 Veterinária, of the Universidade Federal de Pelotas (LRD/FV/UFPel).

18

## 19 CASE

20 A 10-year-old male, Uruguayan, Cimarron dog was presented to the Laboratório  
21 Regional de Diagnóstico, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas  
22 (LRD/FV/UFPel) for necropsy. The dog had a history of submandibular swelling, progressive  
23 hind limb paralysis, muscle atrophy, and breathing difficulties.

24 During necropsy, marked subcutaneous edema was observed in the submandibular  
25 region and the thoracic limbs. In the thoracic cavity, approximately 900 mL of serosanguinous

1 exudate and a reddish-brown, bossed mediastinal mass measuring 15.0 cm in the longest axis  
2 were also noted. When cut, the tumor was white, lobulated, with yellowish necrotic regions and  
3 with firm to ebony areas. The lung exhibited multifocal to coalescent, white, firm nodules  
4 extending from the pleura to the parenchyma and measuring up to 4.5 cm in diameter (Figure  
5 1A). In the parietal and occipital region of the brain, a matte wine mass measuring 2.3 cm in  
6 the longest axis was observed (Figure 1B).

7 Fragments of the neoplastic mass, organs of the abdominal and thoracic cavities, and  
8 the brain were harvested and fixed in 10% buffered formalin. After 48 hours, the samples were  
9 routinely processed, incorporated in paraffin<sup>1</sup>, cut into 3  $\mu$ m-thick sections, and stained using  
10 Hematoxylin and Eosin (HE)<sup>2</sup>. Selected sections of the neoplasm, the lung, and the brain were  
11 subjected to Von Kossa<sup>3</sup> staining and immunohistochemical (IHC) analysis. For IHC, primary  
12 anti-cytokeratin<sup>4</sup> monoclonal antibodies (clone AE1 / AE3) at a 1:100 dilution, vimentin<sup>4</sup> (clone  
13 V9) at a 1:100 dilution, S100 Protein<sup>4</sup> (clone 15E2E2) at a 1:100 dilution, and Ki67<sup>4</sup> (clone  
14 SP6) at a 1:50 dilution were used. Immunostaining was visualized using 3-3' diaminobenzidine  
15 (DAB)<sup>5</sup>. The sections were counterstained with Harris hematoxylin<sup>2</sup>. As a negative control for  
16 each case, a section of the analyzed tissue was incubated only with the antibody diluent,  
17 Phosphate Buffered Saline (PBS)<sup>4</sup>.

18 Histological evaluation of the mediastinal mass, the pulmonary nodules, and the central  
19 nervous system among polygonal mesenchymal cells was conducted. Marked pleomorphism  
20 with euchromatic, rounded to oval nuclei, evident nucleoli, and poorly delimited eosinophilic  
21 cytoplasm were observed. In addition, 3–4 mitotic figures per field with the highest  
22 magnification (40 $\times$ ) were also noted. Neoplastic cells were arranged in nests and bundles with  
23 an invasive growth pattern. Osteoid and bone matrix formation as well as multinucleated giant  
24 cells of the osteoclast type were observed. Neoplastic emboli in the lymphatic vessels, areas of  
25 necrosis, and hemorrhage were also observed (Figure 2A and 2B).

1 IHC in all analyzed sections of the neoplastic cells showed positive immunostaining for  
2 Vimentin and Ki67 (Figure 3A and 3B), with Ki67 showing strong positive markings of  
3 osteoclastic giant cells. In contrast, sections incubated with anti-cytokeratin and S100 protein  
4 antibodies showed no presence of neoplastic cells (Figure 3C and 3D).

5

## 6 DISCUSSION

7 In this report, the diagnosis of EOS was based on the absence of primary bone lesions  
8 during microscopic necroscopy and on the exclusion of other histogenetic origins using IHC.  
9 The absence of primary bone lesions is the main attribute that differentiates EOS from  
10 frequently occurring osteosarcomas, such as central/medullary and surface OS (periosteal and  
11 paraosteal) [16]. Furthermore, nuclear scintigraphy, whole body radiography, and/or necropsy  
12 are the main diagnostic tools used to investigate the presence of bone lesions in suspected cases  
13 of EOS [14,16].

14 Central and surface OS occur mainly in the appendicular skeleton and are more  
15 prevalent in large and giant canine breeds [16]. This prevalence is related to the high mitotic  
16 activity of the metaphyseal growth plate and to bone cell mutations secondary to traumatic  
17 events due to high regional impact [4,16]. The origin of EOS is uncertain. However, in some  
18 cases, its occurrence has been associated with previous injuries, such as retention of surgical  
19 sponges and vaccination sites [12,14]. In contrast, EOS can still originate in pluripotent cells.  
20 In many cases, the location of its occurrence is not related to previous lesions [11]. In this case,  
21 since the animal had no clinical history of injuries or surgical procedures that could induce the  
22 formation of a mediastinal neoplasm, the probable origin of the neoplasm was pluripotent cells.

23 The highest occurrence of EOS is observed in Beagles and Rottweilers, with no  
24 predisposition for large and giant animals as observed in other OS variants [4,6,9].  
25 Predisposition by sex is not observed in canines; however, studies that include OS of the

1 mammary gland point to a higher occurrence in females than in males [8]. Additionally, the  
2 animal in the present case was also within the age group (10.4 years) more predisposed to  
3 developing EOS [8].

4 In dogs, EOS occurs mainly in the mammary glands, digestive system, liver, spleen, and  
5 subcutaneous tissue [9], whereas in humans, in the lower extremities. [10,13] and in cats, the  
6 orbit, liver, duodenum, and subcutaneous tissue [1,5,7,15]. Furthermore, the mediastinal  
7 location observed in this study was described only in goats [3]. The clinical signs are  
8 nonspecific and varies with the location of the tumor. According to Langenbach *et al.* [9], EOS  
9 with dermal and subcutaneous locations have better prognoses than EOS with visceral  
10 locations, which is often imperceptible and leads to a late diagnosis made only during  
11 *postmortem*.

12 In conclusion, we report a case of primary EOS with a mediastinal location in dogs.  
13 Necropsy, histopathological examination, and IHC were essential to establish the diagnosis of  
14 this OS variant.

15

## 16 MANUFACTURERS

17 <sup>1</sup>Produtos Citológicos Soldan Ltda. Porto Alegre, RS, Brazil.

18 <sup>2</sup>Easyway Comercio e Servicos em Informática Ltda. São Bernardo do Campo, SP, Brazil.

19 <sup>3</sup>Laboratório Histoquímica do LRD/FV/UFPel. Capão do Leão, RS, Brazil.

20 <sup>4</sup>Biocare Medical, LLC. Pacheco, CA, USA.

21 <sup>5</sup>Merck/Sigma Aldrich Co. Saint Louis, MO, USA

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

## REFERENCES

- 2 **1 Almela R., Bomhard W.V., Anson A. & Mayer U. 2017.** Subcutaneous extraskeletal  
3 osteosarcoma in a metatarsal footpad in a cat. *Veterinary Dermatology*. 28:524–e129. DOI:  
4 10.1111 / vde.12461.

5 **2 Araújo A.C.P., Gaiga L.H., Seitz A.L. & Dreimeier D. 2006.** Osteossarcoma extra-  
6 esquelético primário testicular em cão criptorquida. *Acta Scientiae Veterinariae*. 34(2):197-  
7 200. DOI: 10.22456/1679-9216.15269.

8 **3 Braun U., Schwarzwald C.C., Forster E., Becker-birck M., Borel N. & Ohlerth S. 2011.**  
9 Extraskeletal osteosarcoma of the thorax in a goat: case report. *BMC Veterinary Research*.  
10 7(55):1-4, 2011. DOI: 10.1186/1746-6148-7-55.

11 **4 Chun R. & Lorimier L.P. 2003.** Update on the biology and management of canine  
12 osteosarcoma. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 33:491–516. DOI:10.1016 / s0195-  
13 5616 (03) 00021-4.

14 **5 Dhaliwal R.S., Johnson T.O. & Kitchell B.E. 2003.** Primary extraskeletal hepatic  
15 osteosarcoma in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 222(3):340-  
16 342. DOI: 10.2460 / javma.2003.222.340.

17 **6 Duffy D., Selmic L.E., Kendall A.R. & Powers B.E. 2015.** Outcome following treatment of  
18 soft tissue and visceral extraskeletal osteosarcoma in 33 dogs: 2008–2013. *Veterinary and*  
19 *Comparative Oncology*. 15(1)46-54. DOI: 10.1111 / vco.12141.

20 **7 Groskopf B.S., Dubielzig R.R. & Beaumont S.L. 2010.** Orbital extraskeletal osteosarcoma  
21 following enucleation in a cat: a case report. *Veterinary Ophthalmology*. 13(3):179–183. DOI:  
22 10.1111 / j.1463-5224.2010.00774.x.

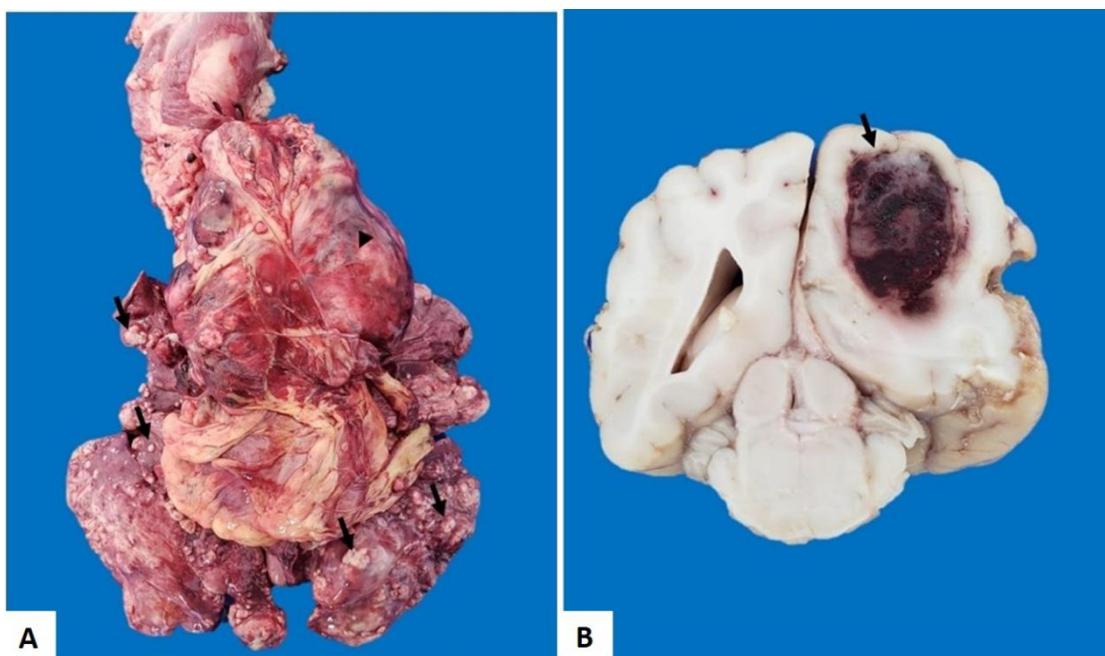
23 **8 Guim T.N., Cecco B.S., Laisse C.J.M., Schmitt B., Henker L.C., Vieira C.R., Dreimeier  
D., Pavarini S.P. & Sonne L. 2019.** Epidemiological and pathologic aspects of extra-skeletal

- 1 osteosarcoma in dogs. *Semina: Ciências Agrárias*. 40(6):3089-3098. DOI: 10.5433/1679-  
2 0359.2019v40n6Supl2p3089.
- 3 **9 Langenbach A., Anderson M.A., Dambach D.M., Sorenmo K.U. & Shofer F.D. 1998.**  
4 Extraskeletal osteosarcomas in dogs: a retrospective study of 169 cases (1986–1996). *Journal*  
5 *of the American Animal Hospital Association*. 34:113-120. DOI: 10.5326 / 15473317-34-2-113.
- 6 **10 Lima J.J.G., Manzi F.R., Silva F.L. & Zuccolotto M. 2002.** Osteossarcoma extra-  
7 esquelético na região cervical – revisão da literatura e relato de caso clínico. *Radiologia*  
8 *Brasileira*. 35(5):315-319. DOI: 10.1590/S0100-39842002000500014.
- 9 **11 Lima M.A., Rivas L.G., Grecco M.A.S. & Drumond J.M.N. 1998.** Osteossarcoma extra-  
10 esquelético primário da região frontal. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 44(1):43-46.  
11 DOI: 10.1590/S0104-42301998000100008.
- 12 **12 Miller M.A., Aper R.L., Fauber A., Blevins W.E. & Ramos-Vara J.A. 2006.**  
13 Extraskeletal osteosarcoma associated with retained surgical sponge in a dog. *Journal of*  
14 *Veterinary Diagnostic Investigation*. 18:224–228. DOI: 10.1177 / 104063870601800218.
- 15 **13 Pelizarri J.V., Dorst D.B. & Morais C.F. 2014.** Osteossarcoma primário de glândula: relato  
16 de caso. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*. 10(38):150-154.
- 17 **14 Selmic L.E, Griffin L.R., Rector M.H., Lafferty M., Pool R. & Ehrhart N.P. 2016.**  
18 Treatment of extraskeletal osteosarcoma at a previous injection site resulting in prolonged  
19 survival in 1 dog. *Canadian Veterinary Journal*. 57:950–954.
- 20 **15 Stimson E.L., Cook W.T., Smith M.M., Forrester S.D., Moon M.L. & Saunders G.K.**  
21 **2000.** Extraskeletal osteosarcoma in the duodenum of a cat. *Journal of the American Animal*  
22 *Hospital Association*. 36:332-336. DOI: 10.5326 / 15473317-36-4-332.
- 23 **16 Thompson K.G. & Dittmer K.E. 2017.** Tumors of Bone. In: Meuten D.J. (Eds). *Tumors*  
24 *in domestic animals*. 5.ed. Iowa State University Press: Iowa. pp.356-424.

1

## Lista de figuras

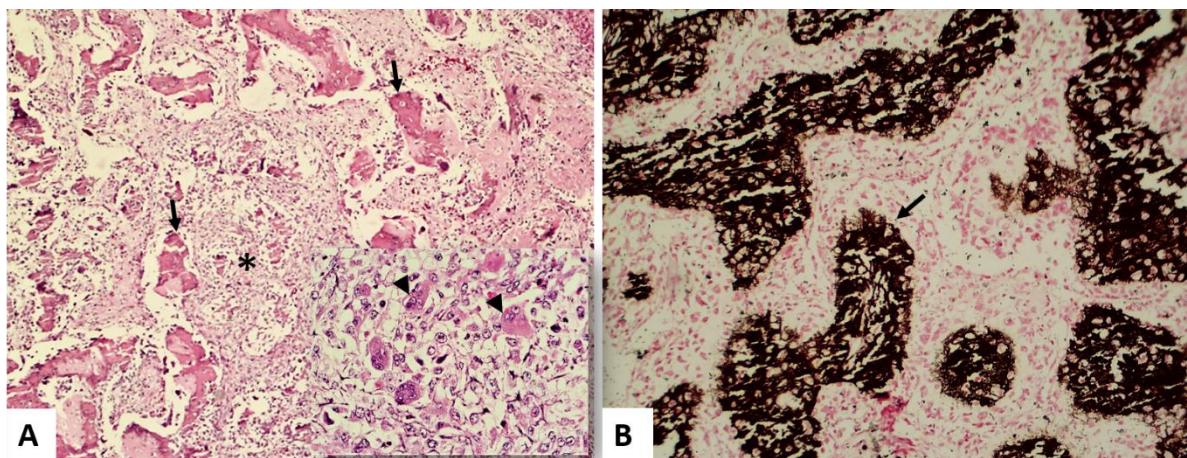
2



3

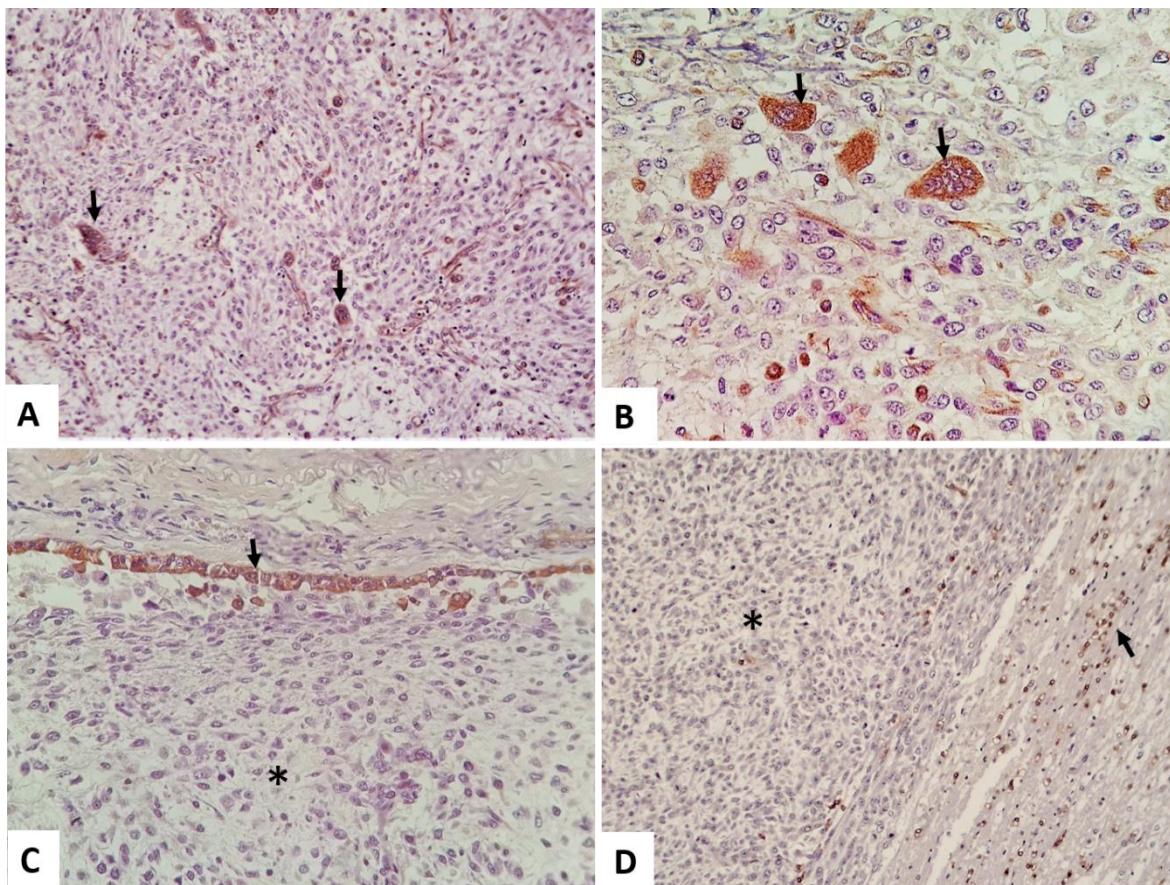
**Figure 1.** Metastases extraskeletal osteosarcoma in a dog. 1A. Lung with white, multifocal nodules on the pleural surface (arrow) and a large mediastinal mass with a reddish-white, bossed surface (arrowhead). 1B. Brain with wine and matte area in the region of the parietal and occipital cortex.

7



8

**Figure 2.** Histopathology of extraskeletal osteosarcoma in a dog. 2A. Mediastinal neoplasm with cellular proliferation (\*) and large amounts of bone trabeculae (arrow). HE, magnification 4x. Giant osteoclast cells (arrow) in the middle of pleomorphic and polygonal cells. HE, magnification 40x. 2B. Von Kossa staining showing the bone matrix (magnification 40x).



1  
2 **Figure 3.** Immunohistochemical analysis of canine extraskeletal osteosarcoma. 3A.  
3 Mediastinal mass. Positive immunostaining of neoplastic cells for vimentin (arrows).  
4 Magnification 4×. 3B. Mediastinal mass. Giant osteoclast cells with Ki67 immunostaining  
5 (arrows). Magnification 40×. 3C. Lung. Cytokeratin-positive for bronchial epithelium (arrow)  
6 and negative for neoplastic cells (\*). Magnification 10×. 3D. Brain. Positive immunostaining  
7 of nerve cells for S100 Protein (arrow) and negative for neoplasm (\*). Magnification 4×.

## 2.3 Artigo 3

### **Neoplasms of the canine and feline central nervous system: 20-year study**

Taina dos Santos Alberti, Rosimeri Zamboni, Fabiano da Rosa Venancio, Mauro Pereira Soares, Josiane Bonel, Margarida Buss Raffi, Ana Lucia Schild & Eliza Simone Viégas Sallis

Publicado na revista Research, Society and Development, volume 10, número 11 de 2021

## **Neoplasias do Sistema nervoso central de caninos: estudo de 20 anos**

## **Neoplasms of the canine and feline central nervous system: 20-year study**

## **Neoplasias del sistema nervioso central canino y felino: estudio de 20 años**

### **Resumo**

O objetivo deste trabalho foi avaliar a ocorrência de neoplasias neurológicas, em caninos e felinos, encaminhados ao Laboratório Regional de Diagnóstico, da Faculdade de Veterinária, da Universidade Federal de Pelotas, no período de 2000 a 2020. Durante os 20 anos incluídos no estudo, foram diagnosticados no LRD/FV/UFPel 35 casos de neoplasias no sistema nervoso central de caninos e seis em felinos. Em ambas as espécies, as neoplasias se mostraram mais frequentes nas fêmeas e em animais sem raça definida, com mais de cinco anos de idade. Dentre as neoplasias diagnosticadas, tanto nos caninos como nos felinos, as mais prevalentes foram as secundárias, sendo a metastase de carcinoma de mama a de maior ocorrência. A região neuroanatômica mais acometida nos caninos foi a tálamo-cortical (17/35) e nos felinos a medula espinhal (3/6). Nos cães o sinal clínico neurológico mais frequente foi convulsão e nos gatos não houve maior ocorrência de nenhum sinal clínico. A ausência de sinais neurológicos foi observada em 37,5% (12/35) dos caninos e em 50% (3/6) felinos.

**Palavras-chave:** neoplasias neurológicas, caninos, felinos, tumores primários e secundários, sistema nervoso central.

### **Abstract**

The objective of this work was to evaluate the occurrence of neurological neoplasms, in canines and felines, referred to the Regional Diagnostic Laboratory, from the Veterinary Faculty, of the Federal University of Pelotas, in the period from 2000 to 2020. During the 20 years included in the study, 35 cases of neoplasms in the central nervous system of canines and six in felines were diagnosed in LRD / FV / UFPel. In both species, neoplasms were more frequent in females and in mixed-breed animals, with more than five years of age. Among the neoplasms diagnosed, both in canines and felines, the most prevalent were secondary ones, with metastasis of breast carcinoma being the most frequent. The most affected neuroanatomical region in canines was the thalamus-cortex (17/35) and in felines the spinal cord (3/6). In dogs, the most frequent neurological clinical sign was seizure and in cats there was no greater occurrence of even a clinical sign. The absence of neurological signs was observed in 37.5% (12/35) of canines and in 50% (3/6) of cats.

**Key words:** neurological neoplasms, canines, felines, primary and secondary tumors, central nervous system.

### **Resumen**

El objetivo de este estudio fue evaluar la ocurrencia de neoplasias neurológicas en caninos y felinos, remitidos al Laboratorio Regional de Diagnóstico, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Federal de Pelotas, de 2000 a 2020. Durante los 20 años incluidos en el estudio, Se diagnosticaron 35 casos de neoplasias en el sistema nervioso central de caninos y seis en felinos en el LRD / FV / UFPel. En ambas especies, las neoplasias fueron más frecuentes en hembras y en animales de razas mixtas, mayores de cinco años. Entre las neoplasias diagnosticadas, tanto en caninos como en felinos, las más prevalentes fueron las secundarias, siendo las más frecuentes las metástasis por carcinoma de mama. La región neuroanatómica más afectada en caninos fue la región tálamo-cortical (17/35) y en felinos la médula espinal (3/6). En los perros, el signo clínico neurológico más frecuente fueron las convulsiones y en los gatos no hubo mayor ocurrencia de ningún signo clínico. La ausencia de signos neurológicos se observó en el 37,5% (12/35) de los caninos y en el 50% (3/6) de los felinos.

**Palabras clave:** neoplasias neurológicas, caninos, felinos, tumores primarios y secundarios, sistema nervioso central

### **1. Introdução**

As doenças do sistema nervoso central (SNC) são responsáveis por aproximadamente 7% e 10% das causas de morte e eutanásia de caninos e felinos, variando de acordo com as populações estudadas (Chaves et al., 2018b; Frade et al., 2018). Em

animais de meia idade e idosos as neoplasias representam a principal afecção neurológica, podendo estas serem primárias ou secundárias a metástases ou expansão tumoral (Santos et al., 2012; Horta et al., 2013; Frade et al., 2018). Alterações encefálicas secundárias como inflamação, necrose, hidrocefalia obstrutiva, edema e herniação cerebral, podem ser observadas e influenciam diretamente no quadro clínico de animais com neoplasias neurológicas (Fraga et al., 2014).

Neoplasias neurológicas primárias, na maioria dos casos, são tumores focais, histologicamente benignos, raramente com manifestações sistêmicas (Coates et al., 2010; Horta et al., 2013). As neoplasias secundárias apresentam-se normalmente como lesões multifocais, em decorrência de metástase por via hematógena e/ou linfática, com posterior disseminação pelo líquido cefalorraquidiano. A presença de neoplasia secundária indica avançado estágio da doença, com prognóstico desfavorável (Coates et al., 2010; Horta et al., 2013; McEntee & Dewey, 2013).

Os sinais clínicos de neoplasia neurológica dependem da localização, expansão e taxa de crescimento do tumor, bem como, das alterações encefálicas secundárias presentes (Horta et al., 2013; Fraga et al., 2014). As crises epilépticas e as alterações comportamentais são os sinais clínicos mais frequentes, podendo ser indicativos precoces de neoplasia no SNC (Snyder et al., 2006; Horta et al., 2013; Chaves et al., 2018a). Os sinais neurológicos e exames de imagem podem indicar a presença de neoplasia no tecido nervoso, porém o diagnóstico definitivo é estabelecido apenas pela análise histopatológica de amostras de biópsia ou necropsia (Santos et al., 2012).

Tendo em vista a importância das neoplasias neurológicas na clínica de pequenos animais, o objetivo deste estudo foi avaliar os aspectos epidemiológicos e patológicos das neoplasias do SNC de caninos e felinos diagnosticadas no LRD/FV/UFPel, em um período de 20 anos.

## 2. Material e métodos

Foi realizado um levantamento no banco de dados do Laboratório Regional de Diagnóstico, da Faculdade de Veterinária, da Universidade Federal de Pelotas (LRD/FV/UFPel) das neoplasias do SNC diagnosticadas em caninos e felinos no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2020. Os protocolos de necropsia foram revisados, sendo analisadas as informações referentes à idade, sexo, raça, sinais clínicos, achados macroscópicos e microscópicos.

Os animais foram agrupados em três categorias de acordo com a faixa etária. Animais com até um ano de idade foram classificados como filhotes, de um a dez anos como adultos e com mais de dez anos como idosos. Em relação a raça foram classificados como sem raça definida (SRD) e com raça definida (CRD). Nos casos sem informações referentes a idade, sexo e/ou raça foram agrupados como não informados (NI).

As neoplasias foram classificadas como primárias quando apresentavam origem no tecido nervoso (células da glia e neurônios), nas células de revestimento (interno e externo) do encéfalo (meninge e epêndima) ou no plexo coroide. Como secundárias quando decorrentes de metástases ou expansão tumoral para o SNC. A localização dos tumores foi estabelecida de acordo com os sinais neurológicos, conforme descrito por Santos et al. (2012) e achados macroscópicos. As lesões foram classificadas em quatro regiões neuroanatômicas, sendo estas tálamo-côrte, tronco-encefálico, cerebelo e medula espinhal. As lesões medulares foram separadas em três regiões, cervical, torácica e lombar. Os casos que apresentavam o envolvimento de mais de uma região anatômica foram classificados como multifocais e os sem histórico clínico e descrição macroscópica como não informados (NI).

## 3. Resultados

No período de 2000 a 2020 foram recebidos no LRD/FV/UFPel 8003 amostras de caninos e 1518 de felinos, sendo 447/8003 (5,6%) e 127/1518 (8,4%) diagnosticados como doenças neurológicas em ambas as espécies. As neoplasias corresponderam a 7,8% (35/447) e 4,7% (6/127) das patologias do SNC diagnosticadas em caninos e felinos, respectivamente. Quanto ao perfil dos caninos acometidos por neoplasias neurológicas 22/35 (62,9%) eram fêmeas e 13/35 (37,1%) machos, 19/35 (54,3%) eram idosos, 13/35 (37,1%) adultos e em três (8,6%) casos a idade não foi informada. Em relação a raça 13/35 (37,1%)

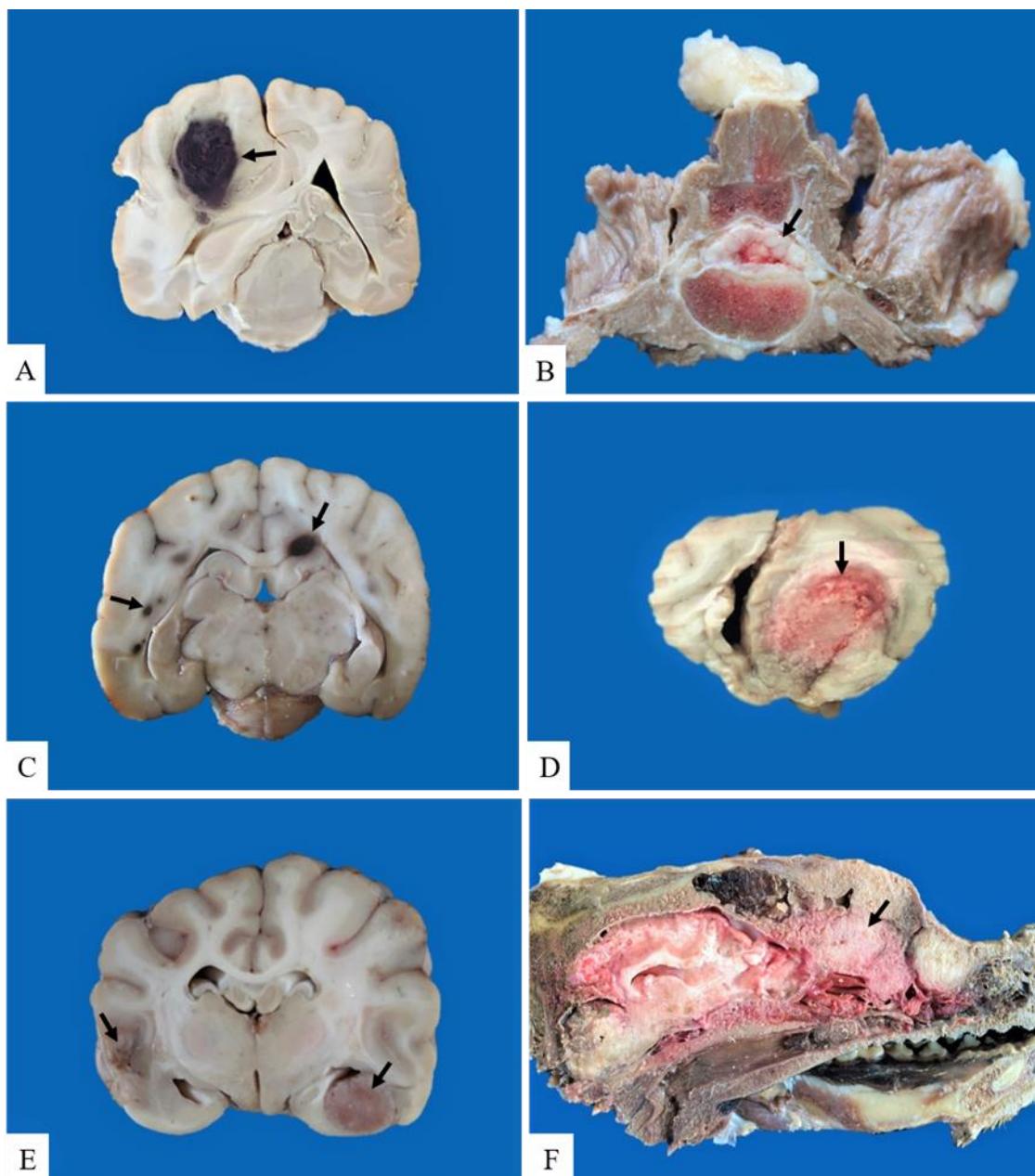
cães eram SRD e 22/35 (62,9%) CRD, sendo o Cocker a raça mais acometida, com quatro casos. Nos felinos 5/6 (83,3%) animais eram fêmeas e 1/6 (16,7%) era macho; 3/6 (50%) eram adultos, 2/6 idosos (33,3%) e 1/6 jovem (16,7%); 4/6 (66,7%) eram SRD e 2/6 (33,3%) da raça Persa.

Sinais clínicos neurológicos foram observados em 23/35 caninos e em 3/6 felinos. Nos caninos os sinais clínicos observados foram convulsão (7/23), paralisia (6/23), ataxia (4/23), incoordenação (4/23), alteração de comportamento (3/23), cegueira (3/23), nistagmo (2/23), perda da propriocepção (1/23), pressão da cabeça (1/23) e torneio (1/23). Em quatro casos o único sinal clínico observado foi convulsão, sendo três destes casos tumores primários, com diagnóstico de meningioma. Nos felinos os sinais neurológicos apresentados foram incoordenação (1/3), ataxia (1/3), paralisia dos membros posteriores (1/3) e incontinência fecal e urinária (1/3). A ausência de sinais clínicos neurológicos e presença de sinais inespecíficos como apatia, anorexia e emagrecimento foi observado em 12/35 caninos e em 3/6 felinos.

A região tálamo-côrte x foi a mais afetada nos caninos (17/35), seguida pelas lesões multifocais (7/35), medula espinhal (4/35) e cerebelo (3/35). Em 3/4 casos de neoplasias medulares foi possível determinar o segmento da medula afetado, sendo um caso de carcinoma tubular na cervical, 1/3 linfoma na torácica e 1/3 carcinoma de glândula hepatóide na porção final da lombar (Figura 2D). Em 4/35 casos não foi possível determinar a localização dos tumores nesta espécie. Nos felinos 3/6 neoplasmas ocorreram na medula espinhal, 1/6 na região tálamo-côrte x, 1/6 no cerebelo e 1/6 foi multifocal. Em relação aos segmentos de medula afetados a cervical foi acometida em um caso de carcinoma de tubular e a lombar em dois casos, um fibrossarcoma e um linfoma.

Nos caninos as neoplasias secundárias (Figura 1A, B, C) representaram 25/35 (71,4%) diagnósticos, sendo as metástases de carcinoma mamário (8/25; 32%) e de hemangiossarcoma (5/25; 20%) (Figura 2C) as de maior ocorrência. Dentre os tumores de mama foram observadas metástases de carcinoma tubular (3/8), túbulo-papilar (2/8), complexo (1/8), sólido (1/8) e anaplásico (1/8) (Figura 2A). Os tumores primários (Figura 1D, E, F e Figura 2E, F) nesta espécie corresponderam 10/35 (28,6%) casos, sendo o meningioma (7/10; 70%) o principal diagnóstico. Os subtipos de meningioma diagnosticados foram o psamomatoso (3/7), transicional (3/7) e microcístico (1/7). Nos felinos as neoplasias secundárias, também, foram as mais frequentes (5/6; 83,3%), sendo a metástase de carcinoma de mama (2/5; 40%) a de maior ocorrência. As duas variantes de carcinoma mamário que ocasionaram metástase para o SNC em felinos foram tubular (Figura 2B) e cribiforme. O meningioma fibroso (1/6; 16,7%) foi o único tumor primário diagnosticado em felinos, no período estudado. Nas tabelas 1 e 2 estão determinados o perfil dos animais acometidos e a origem e localização dos tumores em felinos e caninos respectivamente.

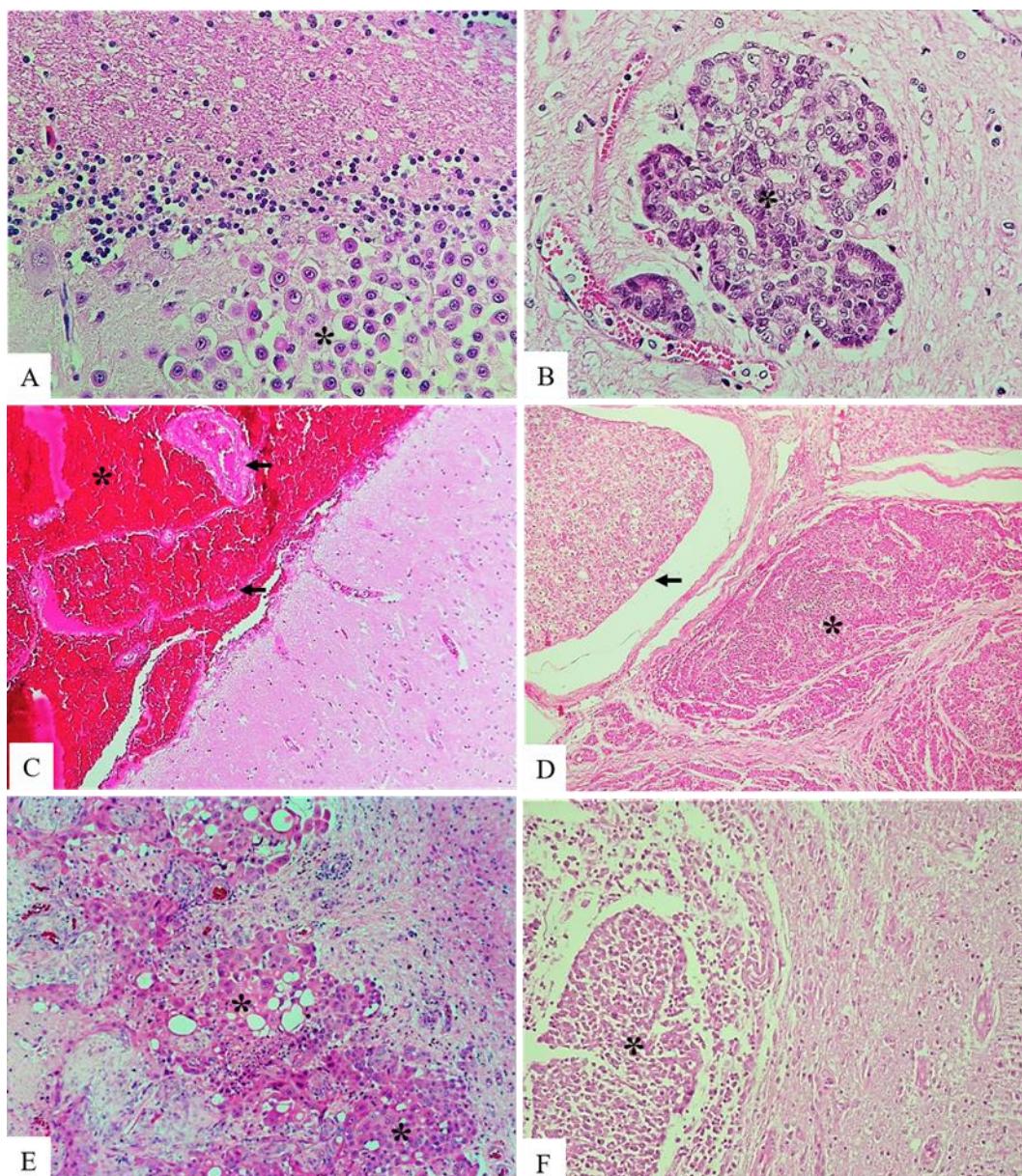
**Figura 1** – Macroscopia de neoplasias neurológicas em caninos. 1A – Metástase de osteossarcoma extraesquelético, substituindo o tecido nervoso na região entre córte x parietal e occipital (seta). 1B – Carcinoma de glândula hepatóide metastático na medula espinhal (seta). 1C – Áreas multifocais, vermelho-enegrecidas, correspondentes à metástase de hemangiossarcoma (setas). 1D – Meningioma focal na região de bulbo olfatório e córte x frontal (seta). 1E – Lesões multifocais de meningioma no córte temporal (setas). 1F – Neuroblastoma olfatório infiltrando tecido nervoso na região de córte x frontal (seta).



Fonte: Autores

Tanto em caninos como em felinos em 100% dos casos de neoplasia mamária com metástases no SNC, foram observadas, também, metástases em pulmão e linfonodos. No caso dos hemangiossarcomas em caninos em 80% dos casos havia, também, metástase no pulmão, fígado e rim.

**Figura 2** – Microscopia de neoplasias, primárias e secundárias, no sistema nervoso central de caninos e felinos. 1<sup>a</sup> – Cerebelo de canino com metástase de carcinoma anaplásico de mama (\*). HE, obj.40x. 1B – Metástase de carcinoma tubular de mama no encéfalo de felino (\*). HE, obj.40x. 1C – Hemangiossarcoma secundário em córtex encefálico de um canino, com grande quantidade de sangue e formação de vasos (setas). HE, obj.4x. 1D – Metástase de carcinoma de glândula hepatóide no canal medular em canino (\*), com compressão dos nervos da cauda equina (seta). HE, obj.4x. 1E – Meningioma microcístico no encéfalo de canino (\*). HE, obj.10x. 1F – Neuroblastoma em canino, infiltrando córtex frontal (\*). HE, obj.4x.



**Tabela 1** – Classificação do tipo, origem e localização das neoplasias neurológicas dos felinos encaminhados ao LRD/FV/UFPel e determinação do sexo, idade e raça dos animais acometidos.

Diagnóstico	N	Origem	Localização (n)	Sexo (n)	Idade (anos)	média	Raça (n)
Carcinoma de mama	2	S	ME (1) C (1)	F (2)	12,5	Persa (1) SRD (1)	
Fibrossarcoma	1	S	ME (1)	M (1)	4	SRD (1)	
Linfoma multicêntrico	1	S	ME (1)	F (1)	1	SRD (1)	
Meningioma	1	P	TC (1)	F (1)	11	Persa (1)	
Mieloma múltiplo	1	S	MF (1)	F (1)	3	SRD (1)	

Fonte: Autores

P = Primária, S = secundária, TC = tálamo córtex, C = cerebelo, ME = medula espinhal, MF = multifocal, M = macho, F = fêmea, SRD = sem raça definida.

**Tabela 2** – Classificação do tipo, origem e localização das neoplasias neurológicas dos caninos encaminhados ao LRD/FV/UFPel e determinação do sexo, idade e raça dos animais acometidos.

Diagnóstico	N	Origem	Localização (n)	Sexo (n)	Idade média (anos)	Raça (n)
Carcinoma de mama	8	S	ME (1) MF (4) TC (3)	F (8)	10,8	SRD (2) Collie (1) Daschund (1) Boxer (1) Cocker (1) FB (1) PA (1)
Meningioma	7	P	TC (7)	F (5) M (2)	10,7	SRD (3) Labrador (1) Husky (1) Bulldog (1) Rottweiler (1)
Hemangiossarcoma	5	S	MF (2) NI (3)	F (2) M (3)	11	Daschund (2) Cocker (1) SRD (2)
Linfoma	5	S	C (2) ME (1) TC (1) NI (1)	F (3) M (2)	7,3	Rottweiler (1) Cocker (1) Pug (1) SRD (2)
Astrocitoma gemistocítico	2	P	TC (2)	M (2)	6	Cocker (1) Yorkshire (1)
Carcinoma broncoalveolar	2	S	C (1) ME (1)	F (2)	12,5	Rottweiler (1) Boxer (1)
Carcinossarcoma de mama	1	S	TC (1)	F (1)	13	SRD (1)
CGH	1	S	ME (1)	M (1)	6	Cocker (1)
Leucemia mielóide aguda	1	S	MF (1)	M (1)	8	SRD (1)
Neuroblastoma olfatório	1	P	TC (1)	M (1)	13	SRD (1)
OSE	1	S	TC (1)	M (1)	10	Cimarron (1)
TVT extragenital	1	S	TC (1)	F (1)	6	SRD (1)

Fonte: Autores

P = Primária, S = secundária, M = macho, F = fêmea, SRD = sem raça definida, TC = tálamo-côrortex, C = cerebelo, ME = medula espinhal, MF = multifocal, CGH = carcinoma de glândula hepatóide, OSE = osteossarcoma extra-esquelético, TVT = tumor venéreo transmissível, FB = Fila Brasileiro, PA = Pastor Alemão, SRD = sem raça definida.

#### 4. Discussão

No presente estudo, as neoplasias representaram 7,6% das doenças neurológicas diagnosticadas em caninos e 4,9% em felinos. Segundo Frade et al. (2014) e Chaves et al. (2018b) as neoplasias são a terceira causa mais frequente de doença neurológica nestas espécies e correspondem a 5,9% e 10,3% das patologias do SNC em caninos e felinos, respectivamente. Relaciona-se a baixa frequência de neoplasias neurológicas nos felinos, deste estudo, a menor casuística de animais desta espécie encaminhados ao LRD/FV/UFPel.

A idade média dos cães e gatos incluídos nesta pesquisa foi de 9,5 e 7,3 anos respectivamente, semelhante ao observado por outros autores (Troxel et al., 2003; Tomek et al., 2006; Song et al., 2013; Chaves et al., 2018a; Chaves et al., 2018b). Nos caninos, as neoplasias ocorreram em 100% dos casos em animais com idade igual ou superior a cinco anos, corroborando com Santos et al. (2012). A ocorrência de neoplasia neurológica em animais jovens é rara e ocorre principalmente em casos de tumores de origem embrionária (Horta et al., 2013). Neste trabalho, apenas um felino diagnosticado com linfoma, apresentava um ano de idade, sendo este o único caso em animal jovem.

Quanto ao sexo as fêmeas foram as mais acometidas, representando 62,9% dos casos em caninos e 83,3% em felinos. A maior ocorrência de neoplasias neurológicas em cadelas, também, foi observada por Chaves et al. (2018a), porém com menor representação (55%). Já nos felinos, Troxel et al. (2003) e Tomek et al. (2006) descreveram um maior acometimento de machos do que de fêmeas. Em ambas as espécies não há confirmação de predisposição sexual na ocorrência de neoplasias neurológicas (Troxel et al., 2003; Snyder et al., 2006; Chaves et al., 2018a), porém os meningiomas são observados com maior frequência em fêmeas (Platt et al., 2006; Chaves et al., 2018a), assim como no presente trabalho. Em humanos a maior ocorrência de meningiomas em mulheres está associado a presença de receptores de progesterona no tumor (Hsu et al., 1997; Marcasso et al., 2015), entretanto, em animais a relação dos hormônios femininos na ocorrência deste neoplasma não foi comprovada (Marcasso et al., 2015). Neste trabalho, em ambas as espécies, as neoplasias mais frequentes foram o meningioma e as metástases de tumores de mama, o que pode justificar o maior número de casos em fêmeas.

Em relação a raça, nos caninos a maior frequência foi de CRD, corroborando com Santos et al. (2012) e diferindo de Chaves et al. (2018a) e Song et al. (2013), que observaram uma maior ocorrência nos SRD. Segundo a literatura os cães da raça Boxer apresentam uma maior predisposição para a ocorrência de neoplasias neurológicas (Santos et al., 2012; Song et al., 2013; Chaves et al., 2018a), o que não foi observado neste estudo, visto que apenas 2/35 cães eram desta raça. Embora o Boxer seja considerado uma raça predisposta a desenvolver neoplasias neurológicas, estudos epidemiológicos podem apresentar divergências em relação a raça mais acometida, pois as características populacionais variam de acordo com a região estudada. Nos felinos 4/6 casos ocorreram em animais SRD e 2/6 em gatos persa, diferindo dos achados de Troxel et al. (2003) e Tomek et al. (2006), onde a maior ocorrência foi em gatos da raça pelo curto doméstico.

Os sinais neurológicos, apresentados pelos animais deste estudo, foram similares aos descritos na literatura em casos de neoplasias no SNC de caninos e felinos (Troxel et al., 2003; Snyder et al., 2006; Marioni-Henry et al., 2008; Snyder et al., 2008; Santos et al., 2012; Chaves et al., 2018a). Embora convulsão e alteração do comportamento possam ser indicativos precoces de neoplasia no SNC (Horta et al., 2013) em alguns casos podem não ser evidenciadas manifestações neurológicas (Troxel et al., 2003; Sapin et al., 2019). No presente estudo, 34,3% dos caninos e 50% dos felinos não apresentaram sinais neurológicos, sendo o diagnóstico realizado apenas no exame *post mortem*. Dessa forma, salienta-se a importância da necropsia para determinar a frequência de neoplasias neurológicas em caninos e felinos.

Nos caninos a região tálamo-côrortex foi a mais acometida (17/35; 48,6%), sendo o meningioma o neoplasma de maior ocorrência nesta área. Resultados semelhantes foram observados em trabalhos anteriores (Snyder et al., 2006; Santos et al., 2012;

Chaves et al., 2018a). As lesões multifocais representaram a segunda maior casuística (7/35; 20%) nos cães, corroborando com Chaves et al. (2018a). Entretanto, no presente trabalho as lesões multifocais foram mais frequentes nos casos de metástase de carcinoma de mama (4/7) e de hemangiossarcoma (2/7), diferindo de Chaves et al. (2018a) onde os tumores primários representaram o maior número de casos. A distribuição multifocal de neoplasias neurológicas é mais frequente em tumores secundários, devido a ocorrência de metástases por via hematógena, com posterior disseminação pelo líquor (Horta et al., 2013). Nos felinos a região mais afetada foi a medula espinhal (3/6; 50%), sendo os três casos decorrentes de neoplasias secundárias, dois por metástase (linfoma e carcinoma tubular de mama) e um por expansão tumoral (fibrossarcoma). Nesta espécie estima-se que apenas 18,7% das neoplasias neurológicas ocorrem na medula espinhal (Chaves et al., 2018b), sendo o linfoma o neoplasma mais frequente, representando 38,8% dos tumores medulares em gatos (Marioni-Henry et al., 2008). Apesar do maior índice de neoplasias na medula espinhal, neste estudo, não podemos definir este como o principal sítio de neoplasias neurológicas em felinos, tendo em vista o baixo número de casos desta espécie encaminhados ao LRD/FV/UFPel.

Em ambas as espécies, as neoplasias secundárias foram as de maior ocorrência, representando 70,6% dos casos em caninos e 83,3% nos felinos, diferindo de estudos anteriores em que os neoplasmas primários foram os mais frequentes (Troxel et al., 2003; Santos et al., 2012; Chaves et al., 2018a). O principal mecanismo de disseminação dos neoplasmas, observado nesse estudo, foi a metástase, sendo apenas um caso devido a tumor infiltrativo. Diferindo deste resultado de outros autores que descreveram a proporção de neoplasias secundárias infiltrativas e metastáticas como semelhantes (Santos et al., 2012; Chaves et al., 2018a). Dentre os tumores secundários os carcinomas de mama foram os mais frequentes, em ambas as espécies e, em 100% destes casos havia, também, metástase no pulmão. Nos humanos o índice de metástase cerebral nos casos de tumores de mama é alto, observado em 30% dos casos, sendo este risco aumentado quando já ocorreram metástases pulmonares (Azim et al., 2017). Em cães e gatos os linfonodos regionais e pulmão são os principais sítios de metástase dos tumores de mama, já as metástases cerebrais são menos frequentes, ocorrendo normalmente em estágios finais da doença (Castro et al., 2017).

## CONCLUSÃO

Com base nos resultados descritos neste trabalho, podemos concluir que as neoplasias neurológicas secundárias foram as mais frequentes em caninos e felinos. Em ambas as espécies, metástase de carcinoma mamário foi o tumor neurológico secundário mais frequente, sendo observado em 100% dos casos, também, metástase no pulmão. Pode-se concluir ainda que em muitos casos de neoplasia no SNC os sinais clínicos neurológicos podem estar ausentes, sendo o exame *post mortem* fundamental para a análise de ocorrência destes tumores.

## REFERÊNCIAS

- Azim, H. A., Abdel-Malek, R., Kassem L. (2017). Predicting brain metastasis in breast cancer patients: stage versus biology. *Clinical Breast Cancer*, 18(2): 187-195, 2017.
- Castro, M. R., Gouveia, B. A., Silva, M. C. B., Medeiros-Ronchi, A. A., Bastos, J. E. D. (2017). Metástase de carcinoma mamário em sistema nervoso central de cadelas. *Enciclopédia Biosfera*, 14(26): 438-445.
- Chaves, R. O., Feranti, J. P. S., Copat, B., Ripplinger, A., França, R. T., Kommers, G. D., Fighera, R. A., Mazzanti, A. (2018a). Neoplasias encefálicas em 40 cães: aspectos clínico-epidemiológicos e patológicos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(4): 734-740.
- Chaves, R. O., Togni, M., Copat, B., Feranti, J. P. S., Silva, A. P., França, R. T., Fighera, R. A., Mazzanti, A. (2018b). Doenças neurológicas em gatos: 155 casos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(1): 107-112.
- Coates, J. R., Johnson, G. C. (2010). Nervous system neoplasia. In: Henry, C. J., Higginbotham, M. L. (Eds). *Cancer management in small animal practice*. Missouri: Saunders, p. 186-194.

- Frade, M. T. S., Ferreira, J. S., Nascimento, M. J. R., Aquino, V. V. F., Macêdo, I. L., Carneiro, R. S., Souza, A. P., Dantas, A. F. M. (2018). Doenças do sistema nervoso central em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(5): 935-948.
- Fraga, C. A. T., Costa, T. C., Headley, S. A., Gomes, L. A. (2014). Alterações neurológicas associadas a tumor cerebral. *PUBVET*, 8(23): 2806-2887.
- Horta, R. S., Martins, B. C., Lavalle, G. E., Costa, M. P., Araújo, R. B. (2013). Neoplasias intracranianas em pequenos animais – revisão de literatura. *Acta Veterinaria Brasilica*, 7(4): 272-281.
- Hsu, D. W., Efird, J. T., Hedley-Whyte, E. T. (1997). Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *Journal of Neurosurgery*, 86(1): 113-120.
- Marcasso, R. A., Moreira, J. R., Valentim, L. G., Arias, M. V. B., Bracarense, A. P. F. R. L. (2015). Meningiomas em cães: aspectos clínicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 35(10): 844-852.
- Marioni-Henry, K., Winkle, T. J. V., Smith, S. H., Vite, C. H. (2008). Tumors affecting the spinal cord of cats: 85 cases (1980–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(2): 237-243.
- McEntee, M. C., Dewey, C. W. (2013). Tumors of the nervous system. In: Withrow, S. J., Vail, D. M., Page, R. L. (Eds). *Small animal clinical oncology*. Philadelphia: Saunders, p. 583-596.
- Platt, S. R., Scase, T. J., Adams, V., Wieczorek, L., Miller, J., Adamo, F., Long, S. (2006). Vascular endothelial growth factor expression in canine intracranial meningiomas and association with patient survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3): 663-668.
- Santos, R. P., Fighera, R. A., Beckmann, D. V., Brum, J. S., Ripplinger, A., Neto, D. P., Baumhardt, R., Mazzanti, A. (2012). Neoplasmas envolvendo o sistema nervoso central de cães: 26 casos (2003-2011). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 32(2): 153-158.
- Sapin, C. F., Fernandes, C. G., Nobre, M. O., Grecco, F. B. (2019). Neoplasmas encefálicos em cães idosos. *Acta Scientiae Veterinariae*, 47(1): 384.
- Snyder, J. M., Lipitz, L., Skorupski, K. A., Shofer, F. S., Winkle, T. J. V. (2008). Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 Cases (1986–2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1):172-177.
- Snyder, J. M., Shofer, F. S., Winkle, T. J. V., Massicotte, C. (2006). Canine intracranial primary neoplasia: 173 Cases (1986–2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3): 669-675.
- Song, R. B., Vite, C. H., Bradley, C. W., Cross, J. R. (2013). Postmortem evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, Age, and body weight. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5): 1143-1152.
- Tomek, A., Cizinauskas, S., Doherr, M., Gandini, G., Jaggy, A. (2006). Intracranial neoplasia in 61 cats: localisation, tumour types and seizure patterns. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(4): 243-253.
- Troxel, M. T., Vite, C. H., Winkle, T. J. V., Newton, A. L., Tiches, D., Dayrell-Hart, B., Kapatkin, A. S., Shofer, F. S., Steinberg, S. A. (2003). Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985–2001). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17:850–859.

### **3 Considerações Finais**

Os dados obtidos nos três artigos que compõem a tese permitiram concluir que:

- ✓ Embora raros o osteossarcoma extraesquelético e o mieloma múltiplo podem cursar com metástase para o sistema nervoso central, podendo não haver sinais neurológicos, sendo de suma importância a realização de necropsia e avaliação detalhada do SNC em todos os casos de neoplasias extraneurais.
- ✓ As neoplasias secundárias foram as principais neoplasias diagnosticadas no SNC de cães e gatos encaminhados ao LRD/FV/UFPel no período estudado, sendo a metástase o principal mecanismo de disseminação dos tumores para o tecido nervoso.
- ✓ Muitos casos de neoplasias neurológicas podem cursar com ausência de sinais clínicos, sendo de suma importância a remoção e avaliação do SNC em todos os casos.

## Referências

- ABREU, C. B.; NOGUEIRA, R. B.; OLIVEIRA, L. E. D.; PAIVA, F. D.; JUNIOR, A. C. C. L.; SEIXAS, J. N. Mieloma múltiplo em cão: relato de caso. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.44, p.146-150, 2016.
- ALBERTI, T. S.; ZAMBONI, R.; VENANCIO, F. R.; SOARES, M. P.; BONEL, J.; RAFFI, M. B.; SCHILD, A. L.; SALLIS, E. S. V. Neoplasias do sistema nervoso central de caninos e felinos: estudo de 20 anos. **Research, Society and Development**, v.10, n.11, e102101118987, 2021.
- ALMELA, R.; BOMHARD, W. V.; ANSON, A.; MAYER, U. Subcutaneous extraskeletal osteosarcoma in a metatarsal footpad in a cat. **Veterinary Dermatology**, v.28, p.524–e129, 2017.
- APPEL, S. L.; MOENS, N. M. M.; ABRAMS-OGG, A. C. G.; WOODS, J. P.; NYKAMP, S.; BIENZLE, D. Multiple myeloma with central nervous system involvement in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.233, n.5, p.743-747, 2008.
- ARAÚJO, A. C. P.; GAIGA, L. H.; SEITZ, A. L.; DREIMEIER, D. Osteossarcoma extra-esquelético primário testicular em cão criptorquida. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.34, n.2, p.197-200, 2006.
- AZIM, H. A.; ABDEL-MALEK, R.; KASSEM, L. Predicting Brain Metastasis in Breast Cancer Patients: Stage Versus Biology. **Clinical Breast Cancer**, v.18, n.2, p.187-195, 2017.
- BAGLEY, R. S.; GAVIN, P. R.; MOORE, M. P.; SILVER, G. M.; HARRINGTON, M. L.; CONNORS, R. L. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.215, n.6, p.818-819, 1999.
- BRADSHAW, J. M.; PEARSON, G. R.; GRUFFYD-JONES, T. J. A retrospective study of 286 cases of neurological disorders of the cat. **Journal of Comparative Pathology**, n.131, p.112-120, 2004.
- BRAUN, U.; SCHWARZWALD, C. C.; FORSTER, E.; BECKER-BIRCK, M.; BOREL N.; OHLERTH, S. Extraskeletal osteosarcoma of the thorax in a goat: case report. **BMC Veterinary Research**, v.7, n.55, p.1-4, 2011.
- CASTRO, M. R.; GOUVEIA, B. A.; SILVA, M. C. B.; MEDEIROS-RONCHI, A. A.; BASTOS, J. E. D. Metástase de carcinoma mamário em sistema nervoso central de cadelas. **Enciclopédia Biosfera**, v.14, n.26, p.438-445, 2017.

CHAVES, R. O.; FERANTI, J. P. S.; COPAT, B.; RIPPLINGER, A.; FRANÇA, R. T.; KOMMERS, G. D.; FIGHERA, R. A.; MAZZANTI, A. Neoplasias encefálicas em 40 cães: aspectos clínico-epidemiológicos e patológicos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.38, n.4, p.734-740, 2018a.

CHAVES, R. O.; TOGNI, M.; COPAT, B.; FERANTI, J. P. S.; SILVA, A. P.; FRANÇA, R. T.; FIGHERA, R. A.; MAZZANTI, A. Doenças neurológicas em gatos: 155 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.38, n.1, p.107-112, 2018b.

CHUN, R.; LORIMIER, L. P. Update on the biology and management of canine osteosarcoma. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v.33, p.491–516, 2003.

COATES, J. R.; JOHNSON, G. C. Nervous system neoplasia. In: HENRY, C. J., HIGGINBOTHAN, M. L. (Eds). **Cancer Management in Small Animal Practice**. Missouri: Saunders, 2010, p.186-194.

DHALIWAL, R. S.; JOHNSON, T. O.; KITCHELL, B. E. Primary extraskeletal hepatic osteosarcoma in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.222, n.3, p.340-342, 2003.

DUFFY, D.; SELMIC, L. E.; KENDALL, A. R.; POWERS, B. E. Outcome following treatment of soft tissue and visceral extraskeletal osteosarcoma in 33 dogs: 2008–2013. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.15, n.1, p.46-54, 2015.

FLUEHMANN, G.; DOHERR, M. G.; JAGGY, A. Canine neurological diseases in a referral hospital population between 1989 and 2000 in Switzerland. **Journal of Small Animal Practice**, v.10, n.47, p.582-587, 2006.

FRADE, M. T. S.; FERREIRA, J. S.; NASCIMENTO, M. J. R.; AQUINO, V. V. F.; MACÊDO, I. L.; CARNEIRO, R. S.; SOUZA, A. P.; DANTAS, A. F. M. Doenças do sistema nervoso central em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.38, n.5, p.935-948, 2018.

FRAGA, C. A. T.; COSTA, T. C.; HEADLEY, S. A.; GOMES, L. A. Alterações neurológicas associadas a tumor cerebral. **PUBVET**, v.8, n.23, p.2806-2887, 2014.

GROSKOPF, B. S.; DUBIELZIG, R. R.; BEAUMONT, S. L. Orbital extraskeletal osteosarcoma following enucleation in a cat: a case report. **Veterinary Ophthalmology**, v.13, n.3, p.179–183, 2010.

GUIM, T. N.; CECCO, B. S.; LAISSE, C. J. M.; SCHMITT, B.; HENKER, L. C.; VIEIRA, C. R.; DRIEMEIER, D.; PAVARINI, S. P.; SONNE, L. Epidemiological and pathologic aspects of extra-skeletal osteosarcoma in dogs. **Semina: Ciências Agrárias**, v.40, n.6, p.3089-3098, 2019.

HANNA, Fikry. Multiple myelomas in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.7, p.275-287, 2005.

HORTA, R. S.; MARTINS, B. C.; LAVALLE, G. E.; COSTA, M. P.; ARAÚJO, R. B. Neoplasias intracranianas em pequenos animais – revisão de literatura. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.7, n.4, p.272-281, 2013.

HSU, D. W.; EFIRD, J. T.; HEDLEY-WHYTE, E. T. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. **Journal of Neurosurgery**, v.86, n.1, p.113-120, 1997.

LANGENBACH, A.; ANDERSON, M. A.; DAMBACH, D. M.; SORENMO, K. U.; SHOFER, F. D. Extraskeletal osteosarcomas in dogs: A retrospective study of 169 cases (1986–1996). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.34, p.113-120, 1998.

LIMA, J. J. G.; MANZI, F. R.; SILVA, F. L.; ZUCCOLLOTTO, M. Osteossarcoma extra-esquelético na região cervical – revisão da literatura e relato de caso clínico. **Radiologia Brasileira**, v.35, n.5, p.315-319, 2002.

LIMA, M. A.; RIVAS, L. G.; GRECCO, M. A. S.; DRUMOND, J. M. N. Osteossarcoma extra-esquelético primário da região frontal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.44, n.1, p.43-46, 1998.

MARCASSO, R. A.; MOREIRA, J. R.; VALENTIM, L. G.; ARIAS, M. V. B.; BRACARENSE, A. P. F. R. L. Meningiomas em cães: aspectos clínicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.35, n.10, p.844-852, 2015.

MARIONI-HENRY, K.; WINKLE, T. J. V.; SMITH, S. H.; VITE, C. H. Tumors affecting the spinal cord of cats: 85 cases (1980–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.232, n.2, p.237-243, 2008.

MCENTEE, M. C.; DEWEY, C. W. Tumors of the nervous system. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. (Eds). **Small Animal Clinical Oncology**. Philadelphia: Saunders, 2013, p.583-596.

MILLER, M. A.; APER, R. L.; FAUBER, A.; BLEVINS, W. E.; RAMOS-VARA, J. A. Extraskeletal osteosarcoma associated with retained surgical sponge in a dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.18, p.224–228, 2006.

MUNHOZ, T. D.; MARTINS, M. R.; PINTO, M. L.; DIAS, V. S. V.; DIAS, W. O. Mieloma múltiplo num cão: relato de caso. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.38, n.3, p.231-234, 2016.

PATEL, R. T.; CACERES, A.; FRENCH, A. F.; MCMANUS, P. M. Multiple myeloma in 16 cats: a retrospective study. **Veterinary Clinical Pathology**, v.34, n.4, p.341–352, 2005.

PELIZARRI, J. V.; DORST, D. B.; MORAIS, C. F. Osteossarcoma primário de glândula: relato de caso. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v.10, n.38, p.150-154, 2014.

PELLEGRINO, F. C.; PACHECO, E. L.; VAZZOLER, M. L. Caracterización de los trastornos neurológicos en los perros: 1652 casos (marzo 2008-junio 2010). Parte I. **Revista argentina de neurología veterinaria**, n.2, v.1, p.78-96, 2011.

PLATT, S. R.; SCASE, T. J.; ADAMS, V.; WIECZOREK, L.; MILLER, J.; ADAMO, F.; LONG, S. Vascular endothelial growth factor expression in canine intracranial meningiomas and association with patient survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, n.3, p.663-668, 2006.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A.; VALLI, V. E. O. Immunohistochemical Detection of Multiple Myeloma 1/Interferon Regulatory Factor 4 (MUM1/IRF-4) in Canine Plasmacytoma: Comparison with CD79a and CD20. **Veterinary Pathology**, v.44, p.875-884, 2007.

SALEMA, C. L. Z.; CARVALHO, C. Diagnósticos, tratamentos e prognósticos do mieloma múltiplo. **Revista de Ciências da Saúde**, v.4, n.1, p.1-9, 2019.

SANTOS, R. S.; LUZ, C. C.; ROCHA, V. M.; LARANJEIRA, D. F.; BARROUIN-MELO, S. M. Mieloma múltiplo em cão com apresentação clínica atípica de paralisia facial bilateral: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.69, n.5, p.1225-1230, 2017.

SANTOS, R. P.; FIGHERA, R. A.; BECKMANN, D. V.; BRUM, J. S.; RIPPLINGER, A.; NETO, D. P.; BAUMHARDT, R.; MAZZANTI, A. Neoplasmas envolvendo o sistema nervoso central de cães: 26 casos (2003-2011). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.32, n.2, p.153-158, 2012.

SAPIN, C. F.; FERNANDES, C. G.; NOBRE, M. O.; GRECCO, F. B. Neoplasmas encefálicos em cães idosos. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.47, n.1, p.384, 2019.

TALARICO, L. R.; SCHATZBERG, S. J. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. **Journal of Small Animal Practice**, v.51, p.138-149, 2010.

SELMIC, L. E.; GRIFFIN, L. R.; RECTOR, M. H.; LAFFERTY, M.; POOL, R.; EHRHART, N. P. Treatment of extraskeletal osteosarcoma at a previous injection site resulting in prolonged survival in 1 dog. **Canadian Veterinary Journal**, v.57, p.950-954, 2016.

SNYDER, J. M.; SHOFER, F. S.; VAN-WINKLE, T. J.; MASSICOTTE, C. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, n.3, p.669-675, 2006.

SNYDER, J. M.; LIPITZ, L.; SKORUPSKI, K. A.; SHOFER, F. S.; WINKLE, T. J. V. Secondary Intracranial Neoplasia in the Dog: 177 Cases (1986-2003). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, n.1, p.172-177, 2008.

SONG, R. B.; VITE, C. H.; BRADLEY, C. W.; CROSS, J. R. Postmortem evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.27, n.5, p.1143-1152, 2013.

STIMSON, E. L.; COOK, W. T.; SMITH, M. M.; FORRESTER, S. D.; MOON, M. L.; SAUNDERS, G. K. Extraskeletal osteosarcoma in the duodenum of a cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.36, p.332-336, 2000.

THOMPSON, K. G.; DITTMER, K. E. Tumors of Bone. In: MEUTEN, D. J. (Ed). **Tumors in domestic animals**. 5.ed. Iowa State University Press: Iowa, 2017, p.356-424.

TOMEK, A.; CIZINAUSKAS, S.; DOHERR, M.; GANDINI, G.; JAGGY, A. Intracranial neoplasia in 61 cats: localisation, tumour types and seizure patterns. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.8, n.4, p.243-253, 2006.

TROXEL, M. T.; VITE, C. H.; WINKLE, T. J. V.; NEWTON, A. L.; TICHES, D.; DAYRELL-HART, B.; KAPATKIN, A. S.; SHOFER, F. S.; STEINBERG, S. A. Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985–2001). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.17, p.850–859, 2003.

VALLI, V. E.; BIENZLE, D.; MEUTEN, D. J. Tumors of the hemolymphatic system. In: MEUTEN, D. J. (Ed). **Tumors in Domestic Animals**. 5.ed. Iowa State University Press: Iowa, 2017, p.203-321.