



## **Carcinoma de células endimárias com metástase renal e pulmonar em equino**

[*Carcinoma of ependymal cells with renal and pulmonary metastasis in a horse*]

### **"Relato de Caso/Case Report"**

Sandra Maria de **Torres**, Danilo Gonçalves Beltrão da **Silva**, Amanda de Deus Ferreira **Alves\***,  
Márcia Figueiredo **Pereira**, Valdemiro Amaro da **Silva Junior**

Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

\*Autor para correspondência/Corresponding author: E-mail: [amanda\\_dedeus@hotmail.com](mailto:amanda_dedeus@hotmail.com)

#### **Resumo**

Os endimomas são neoplasias benignas ou malignas de células endimárias que revestem o plexo coroide, o assoalho dos ventrículos cerebrais e o canal medular. São raros em animais domésticos, mas há relatos em cães e gatos. Neste relato descreve-se um carcinoma metastático de células endimárias diagnosticado em equino Mangalarga Marchador, com morte decorrente de choque circulatório. Nódulos de superfície levemente rugosa, firme e coloração parda presentes no plexo coroide do IV ventrículo, rim e pulmão foram coletados, fixados em solução de formalina tamponada a 10%. Os fragmentos foram processados com inclusão em parafina e coloração em Hematoxilina/Eosina (HE) e imunomarcados para detecção de GFAP, vimentina e AE1/AE3. Os nódulos do IV ventrículo continham células endimárias com anisocitose, anisocariose e figuras de mitose. Este padrão celular foi observado no rim e pulmão. Na imunohistoquímica, o nódulo do IV ventrículo foi positivo para GFAP, negativo para vimentina e fortemente positivo para AE1/AE3. No rim e pulmão os fragmentos foram positivos apenas para AE1/AE3. A descrição histopatológica e imunohistoquímica confirmaram diagnóstico do tumor de células endimárias no IV ventrículo encefálico com metástase renal e pulmonar. Este tumor é considerado raro na espécie equina.

**Palavras-chave:** endimoma; equino; imunohistoquímica; histopatológico.

#### **Abstract**

Ependymomas are benign or malignant neoplasms of ependymal cells lining the choroid plexus, the floor of the cerebral ventricles, and the medullary canal. They are rare in domestic animals, but there have been reports in dogs and cats. In this report, we describe a metastatic ependymal cell carcinoma diagnosed in a Mangalarga Marchador horse, with death due to circulatory shock. Slightly rough, firm and brown color nodules present in the choroid plexus of the IV ventricle, kidney and lung were collected and fixed in 10% buffered formalin solution. The fragments were processed by inclusion in paraffin and stained in Hematoxylin / Eosin (HE) and immunolabelled for detection of GFAP, vimentin and AE1 / AE3. The nodules in the IV ventricle contained ependymal cells with anisocytosis, anisocariasis and mitotic figures. This cellular pattern was observed in the kidney and lung. On immunohistochemistry, the IV ventricle nodule was positive for GFAP, negative for vimentin and strongly positive for AE1 / AE3. In the kidney and lung, the fragments were positive only for AE1 / AE3. The histopathological and immunohistochemical description confirmed the diagnosis of ependymal cell tumor in the IV ventricle with renal and pulmonary metastasis. This tumor is rare in the equine species.

**Keywords:** Ependymoma; equine; immunohistochemical; histopathological.

## Introdução

Os endimomas são neoplasias de células endimárias que revestem o plexo coroide, o assoalho dos ventrículos cerebrais e o canal medular (Misdorp, 2002). Os relatos são mais frequentes em cães e gatos (Tremblay et al., 1998; Troxel, 2003; Besalti et al., 2016), bovinos (Sanches et al., 2000), menos frequentes em equinos (Carrigan et al., 1996; Carapeto et al., 2011), muares (Cordova et al., 2015), ovinos (Bosschere et al., 2003) e ratos (Dagle et al., 1979). Estes tumores têm crescimento lento e as metástases à distância são raras em felinos. Os tipos malignos podem se disseminar pela medula espinhal por via hematogena ou por meio do líquido cefalorraquidiano (Fox et al., 1973; McEntee e Dewey, 2013).

A classificação destes tumores é feita segundo o grau de malignidade em: I ou subependimoma, grau II (mixopapilar, celular, papilar, tancítico e de células claras) e grau III ou anaplásico (Wiestler et al., 2000; Louis, 2007).

A proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e a vimentina são marcadores de imunoreatividade para astrocitomas e endimomas mixopapilar e papilífero (Carrigan et al., 1996; Goyal et al., 2015; Bates et al., 2016). As citoqueratinas AE1 e AE3, por outro lado, são expressas em lesões malignas de células com origem epitelial (Barra, 2006; Goyal et al., 2015).

Desse modo, objetiva-se descrever um carcinoma metastático de células endimárias diagnosticado em equino Mangalarga Marchador, com morte decorrente de choque circulatório.

## Descrição do Caso

Um equino, macho, raça Mangalarga Marchador, seis anos de idade morreu em decorrência de choque circulatório associado à torção intestinal de colón maior de 180°. No entanto, foi notado durante a necropsia após abertura da calota craniana, congestão difusa no sistema nervoso central e nódulo ovoide de superfície levemente rugosa, firme e coloração parda na base do plexo coroide do quarto ventrículo.

Os nódulos do plexo coroide (IV ventrículo), rim e pulmão foram coletados, fixados em solução de formalina tamponada a 10%. Os fragmentos foram processados para inclusão em parafina e coloração em Hematoxilina Eosina (HE) e submetidos ao sistema de detecção *Bond Polymer Refine*

*Detection* para imunomarcção das citoqueratinas AE1/AE3 (anticorpos monoclonais, Kit comercial Dako, diluição 1:200), neurofilamentos GFAP e vimentina (anticorpo monoclonais, Kits comerciais Leica, diluição 1:100).

No assoalho do IV ventrículo constatou-se proliferação de células endimárias sobre estroma fibrovascular ramificado, citoplasma fortemente eosinofílico, núcleos alongados, arranjo em forma de pseudorosetas perivasculars, proliferação vascular com atipias microvascular e celular, anisocitose e anisocariose, nucléolos evidentes, figuras de mitose 1-2 por campo de grande aumento. Não foram observadas rosetas verdadeiras (Figura 1). Nos rins foi visibilizado infiltrado difuso de células endimárias neoplásicas pleomórficas semelhante ao padrão descrito no IV ventrículo. No parênquima pulmonar também foi notado infiltrado difuso de células endimárias neoplásicas pleomórficas no lúmen vascular e perivascular.

De acordo com a imunohistoquímica, o nódulo do IV ventrículo teve imunomarcção positiva para GFAP, negativo para vimentina e fortemente positivo para AE1/AE3. Entretanto, o rim e pulmão foram negativos para GFAP e vimentina, porém fortemente positivos para AE1/AE3 (Figura 1).

## Discussão

As neoplasias primárias do sistema nervoso em animais e humano são raras e possuem sinais clínicos neurológicos inespecíficos. Os endimomas em humanos surgem na infância ou em adultos jovens (Torres et al., 1997). Dentre esses, o endimoma anaplásico ou maligno corresponde a 25% do número de casos, sendo mais comuns os gliomas da medula espinhal (Schiffer et al., 1991). No entanto, embora maligna, esta neoplasia muito raramente apresenta metástase extracraniana, permanecendo no local de proliferação ou com infiltração limitada e restrita ao SNC. Foram relatados casos de metástase em pulmão (Pêgo-Fernandes et al., 2001), pele do couro cabeludo e pescoço (Mentrikoski et al., 2008; Davis et al., 2011), musculatura supratentorial e occipital (Kumar et al., 2007).

A ocorrência de endimoma em equinos é escassa na literatura, possuindo alguns relatos. Em equídeos não há relato de metástase, sendo observado apenas o endimoma primário na base do cerebelo (Carapeto et al., 2011), quiasma

óptico (Carrigan et al., 1996) e ventrículo lateral direito (Burns et al., 2013). Em gatos, esta é a neoplasia intra-axial mais comum (Horta et al., 2013), tendo relato de infiltração de células neoplásicas invadindo o líquido cefalorraquidiano e se proliferando em medula espinhal (Fox et al., 1973). Porém, metástases fora do sistema nervoso central não são descritas em animais domésticos.

No presente trabalho, a imunorreatividade positiva observada na neoplasia primária e nos órgãos metastáticos marcados pela citoqueratina AE1/AE3 é conclusiva para a presença de um carcinoma de células endodimárias mixopapilar, visto que esta é específica para 100% dos papilomas e carcinomas (Barreto et al., 2004).

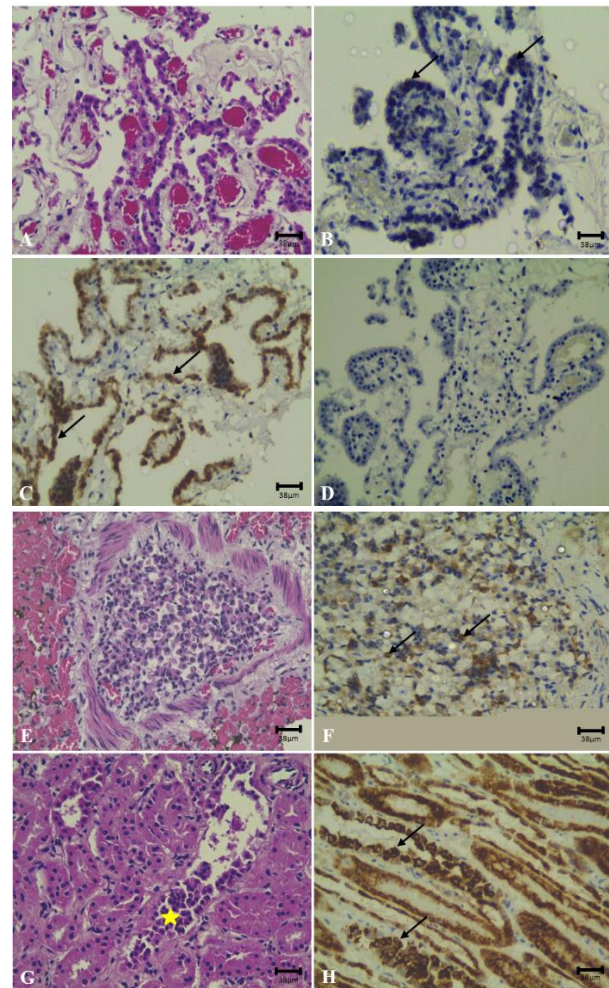
Em humanos, a imunomarcção positiva para GFAP destaca o citoplasma das células com arranjo neoplásico de pseudorosetas, próximas ao endotélio vascular (Koperek et al., 2004; Shuangshoti et al., 2005). Por outro lado, a marcação das citoqueratinas AE1/AE3 pode estar presente na superfície da membrana epitelial e luminal das rosetas verdadeiras, sendo variável nos endodimomas anaplásicos (Kaneko et al., 1990; Lopez-Gines et al., 2009; Metellus et al., 2007).

A imunomarcção negativa do GFAP é observada em neoplasias neuroepiteliais primitivas, células ganglionares, meníngicas e endoteliais, oligodendrócitos, fibroblastos e outros componentes mesenquimais. No entanto, é utilizada na diferenciação dos tumores de origem astrocíticas primitivas ou anaplásicos, glias mistos extraneurais e distantes do SNC (Barra, 2006).

Nos endodimomas felinos foi observada imunomarcção positiva para os anticorpos GFAP e vimentina (Berry et al., 1998; McKay et al., 1999). Em cães, esta detecção pode estar presente ou não (Vural et al., 2006).

### Conclusão

Os achados necroscópicos indicam que a morte do equino foi decorrente de choque circulatório causado por torção de 180° do cólon maior. Durante os procedimentos de necropsia foi encontrada, no assoalho do IV ventrículo, uma nodulação diagnosticada como carcinoma de células endodimárias com metástase em pulmão e rim. A imunohistoquímica confirmou de maneira precisa o diagnóstico histopatológico do tumor de células endodimárias mixopapilar, um achado raro para a espécie equina.



**Figura 1.** Fotomicrografia de carcinoma de células endodimárias em IV ventrículo, com metástase extracranial em pulmão e rim de equino, macho, adulto e raça Mangalarga Marchador. Figura 1A: Observar carcinoma de células endodimárias em IV ventrículo arranjado em pseudorosetas bastante vascularizado, com moderada quantidade de colágeno perivascular. Coloração HE. Figura 1B: Notar a imunomarcção citoplasmática positiva das células neoplásicas (seta) em IV ventrículo marcadas pela proteína fibrilar ácida glial (GFAP). Figura 1C: Observar forte imunomarcção citoplasmática positiva das células em IV ventrículo para as citoqueratinas AE1/AE3 (seta). Figura 1D: Notar a imunomarcção citoplasmática negativa para vimentina. Figura 1E: Detalhe de células metastáticas em pulmão com citoplasma fortemente eosinofílico, no lúmen vascular do pulmão intensamente congestionado. Coloração H-E. Figura 1F: Visualizar imunomarcção citoplasmática positiva em metástase pulmonar para citoqueratinas AE1/AE3 (seta). Figura 1G: Observar células metastáticas no espaço intersticial do parênquima renal (estrela). Coloração H-E. Figura 1H: Visualizar a forte imunomarcção citoplasmática das células neoplásicas em rim pelas citoqueratinas AE1/AE3 (seta).

**Conflito de Interesse**

Os autores declaram não existir conflito de interesse.

**Referências**

- Barra, M.B. O uso da imunoistoquímica no diagnóstico: indicações e limitações. **Revista AMRIGS**, 50(2): 173-184, 2006.
- Barreto, A.S.C.M.; Vassallo, J.; Queiroz, L.S. Papillomas and carcinomas of the Choroid Plexus. **Arquivo de Neuro-psiquiatria**, 62: 600-607, 2004.
- Bates, J.E.; Choi, G.; Milano, M.T. Myxopapillary ependymoma: a SEER analysis of epidemiology and outcomes. **Journal of Neuro-oncology**, 129(2): 251-258, 2016.
- Berry, W.L.; Higgins, R.J.; Lecouteur, R.A.; Vernau, K.M.; Kobllick, P.D. Papillary ependymomas and hydrocephalus in three cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 12(3): 198-256, 1998.
- Besalti, O.; Caliskan, M.; Can, P.; Vural, S.A.; Algin, O.; Ahlat, O. Imaging and surgical outcomes of spinal tumors in 18 dogs and one cat. **Journal of Veterinary Science**, 17(12): 225-234, 2016.
- Bosshere, H.; Roels, S.; Vanopdenbosch, E. Ependymoma in a sheep. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, 72: 364-365, 2003.
- Burns, L.V.; Cordova, F.M.; Ramos, A.T.; Helayel, M.J.S.A.; Silva, M.A.G.; Cordova, C.A.S. Ependimoma em muar. **Archives of Veterinary Science**, 18(2): 65-68, 2013.
- Carapeto, F.C.L.; Padilha, P.; Cruz, R.S.F.; Cruz, G.D. Tumor de células epiteliais em região endimária associado com mieloencefalomielite equina por protozoário (MEP) em potra paint horse – relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, 9(1): 80-80, 2011.
- Carrigan, M.J.; Higgins, R.J.; Carlson, P.; Naydan, D.K. Equine Papillary Ependymoma. **Veterinary Pathology**, 33: 77-80, 1996.
- Cordova, F.M.; Burns, L.V.; Ramos, A.T.; Moron, S.E.; Cordova, C.A.S.; Silva, G.M.L. Cerebral malacia in a mule with ependymoma. **Equine Veterinary Education**, 27(1): 34-38, 2015.
- Dagle, G.E.; Zwicker, G.M.; Renne, R.A. Morphology of spontaneous brain tumors in the rat. **Veterinary Pathology**, 16: 318-324, 1979.
- Davis, M.J.; Hasan, F.; Weinreb, I.; Wallace, M.C.; Kiehl, T.R. Extraventricular anaplastic ependymoma with metastasis to scalp and neck. **Journal of Neuro-Oncology**, 104: 599-604, 2011.
- Fox, J.G.; Snyder, S.B.; Reed, C. Malignant ependymoma in a cat. **Journal of Small Animal Practice**, 14 :23-26, 1973.
- Goyal, R.; Mathur, S.K.; Gupta, S.; Goyal, R.; Kumar, S.; Batra, A.; Hasija, S.; Sen, R. Immunohistochemical expression of glial fibrillary acidic protein and CAM5.2 in glial tumors and their role in differentiating glial tumors from metastatic tumors of central nervous system. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, 6(4): 499-503, 2015.
- 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**, 7(4): 272-281, 2013.
- Kaneko, Y.; Takeshita, I.; Matsushima, T.; Iwaki, T.; Tashima, T.; Fukui, M. Immunohistochemical study of ependymal neoplasms: histological subtypes and glial and epithelial characteristics. **Virchows Archiv A**, 417: 97-103, 1990.
- Koperek, O.; Gelpi, E.; Birner, P. Value and limits of immunohistochemistry in differential diagnosis of clear cell primary brain tumors. **Acta Neuropathologica**, 108: 24-30, 2004.
- Kumar, P.; Rastogi, N.; Jain, M.; Chhabra, P. Extraneural metastases in anaplastic ependymoma. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, 3: 102-104, 2007.
- Lopez-Gines, C.; Gil-Benso, R.; Faus, C.; Monleon, D.; Mata, M.; Morales, J.M.; Cigudosa, J.C.; Gonzalez-Darder, J.; Celda, B.; Cerda-Nicolas, M. Metastasizing anaplastic ependymoma in an adult chromosomal imbalances, metabolic and gene expression profiles. **Histopathology**, 54(4): 500-504, 2009.
- Louis, D.N. Ependymal tumours. In: Louis, D.N.; Ohgaki, H.; Wiestler, O.D. **World Health Organization Classification of Tumours: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System**. 4<sup>th</sup> ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007.

- Mcentee, M.C.; Dewey, C.W. Tumors of the nervous system. In: Withrow S.J.; Vail D.M.; Page R.L. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2013. p. 583-596.
- Mckay, J.S.; Targett, M.P.; Jeffery, N.D. Histological characterization of an ependymoma in the fourth ventricle of a cat. **Journal of Comparative Pathology**, 120: 105-113, 1999.
- Mentrikoski, M.; Johnson, M.D.; Korones, D.N.; Scott, G.A. Glioblastoma multiforme in skin: a report of 2 cases and review of the literature. **The American Journal of Dermatopathology**, 30: 381-384, 2008.
- Metellus, P.; Barrie, M.; Figarella-Branger, D.; Chinot, O.; Giorgi, R.; Gouvernet, J.; Jouvet, A.; Guyotat, J. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. **Brain**, 130: 1338-1349, 2007.
- Misdorp, W. Tumours in calves: comparative aspects. **Journal of Comparative Pathology**, 127: 96-105, 2002.
- Pêgo-Fernandes, P.M.; Coser, R. B.; Fontes, R. S.; Jatene, F.B. Ependimoma metastático de pulmão. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 27(5): 282-284, 2001.
- Sanches, A.W.D.; Langohr, I.M.; Stigger, A.L.; Barros, C.S.L. Doenças do sistema nervoso central em bovinos no Sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 20: 113-118, 2000.
- Schiffer, D.; Chio, A.; Cravioto, H. Ependymoma: internal correlations among pathological signs: the anaplastic variant. **Neurosurgery**, 29: 206-210, 1991.
- Shuangshoti, S.; Rushing, E.J.; Mena, H.; Olsen, C.; Sandberg, G.D. Supratentorial extraventricular ependymal neoplasms. **Cancer**, 103: 2598-2605, 2005.
- Torres, C.F.; Korones, D.N.; Pilcher, W. Multiple ependymomas in a patient with Turcot's syndrome. **Medical and Pediatric Oncology**, 28: 59-61, 1997.
- Tremblay, C.; Girard, C.; Quesnel, A.; Thorneloe, C.; Belanger, J.F. Ventricular ependymoma in a cat. **Canadian Veterinary Journal**, 39: 719-720, 1998.
- Troxel, M.T. Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985-2001). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 17: 850, 2003.
- Wiestler, O.D.; Schiffer, D.; Coons, S.W.; Prayson, R.A.; Rosenblum, M.K. Ependymal Tumours. In: Kleihues P, Cavenee WK (eds). **Pathology and genetics of tumours of the nervous system. international agency for research on cancer (IARC)**. Lyon: Press, 2000. p. 72-77.
- Vural, S.A.; Besalti, O.; Ilhan, F.; Ozak, A.; Haligur, M. Ventricular ependymoma in a German Shepherd dog. **The Veterinary Journal**, 172: 185-187, 2006.