



Hemangiossarcoma primário intrauterino em um macaco aranha de cara vermelha (*Ateles paniscus*)

Primary uterine hemangiosarcoma in a spider monkey (*Ateles paniscus*)

Renata Assis Casagrande¹, Luciana Neves Torres¹, Marcelo da Silva Gomes²,
Fausto Quaglia Neto², Cristina Kanamura³, Luciana Kishimoto⁴ & Eliana Reiko Matushima¹

RESUMO

Hemangiossarcoma é um neoplasma comum em cães e menos frequente em gatos. Em primatas não humanos, é raramente reportado. Uma macaca aranha de cara vermelha (*Ateles paniscus*) fêmea, de 17 anos, em decorrência de suspeita de gestação, foi submetida a um exame ultrassonográfico, no qual foi visualizado um aumento de volume intrauterino ovóide medindo 1,3 cm. Novos exames foram realizados, com aumento da formação para 4,4 x 3,0 cm, além de um feto viável. Optou-se por realizar cesariana acompanhada de ovariosalpingohisterectomia e retirada da neoformação, no entanto o animal morreu, em menos de 24 horas após. Na necropsia, evidenciou-se hemoperitônio severo, embora os cotos cirúrgicos estivessem devidamente ligados e as suturas íntegras. Macroscopicamente, a neoformação uterina apresentava aproximadamente 5,0 cm de diâmetro, consistência macia e coloração enegrecida heterogênea. Histologicamente, foi visualizado proliferação de células fusiformes, formando vasos repletos de hemácias e alguns com trombos no seu interior, alto pleomorfismo, nucléolo evidente, células binucleadas e figuras mitóticas eram raras. O exame imunoistoquímico (IHC) foi realizado, utilizando os anticorpos CD31 (clone JC/70A), CD34 (clone QB-END/10). A reação foi amplificada pelo sistema Estreptavidina-biotina-peroxidase (Dako Cytomation, USA). O IHC revelou reação antígeno-anticorpo específica para CD31. De acordo com a localização, achados morfológicos e IHC, pode-se concluir que o presente relato trata-se de um hemangiossarcoma primário intrauterino, o qual levou a um distúrbio hemostático e consequente morte do animal.

Descritores: hemangiossarcoma, útero, primata, *Ateles paniscus*, macaco aranha.

ABSTRACT

Hemangiosarcoma is a common neoplasm in dogs and less frequently seen in cats. In nonhuman primates, this tumor is rarely reported. A 17 year-old female spider monkey (*Ateles paniscus*) was submitted an ultrasound exam due to gestation suspicion, which was seen a circular mass intra-uterine measuring 1.3 cm. New exams shown increase of the mass to 4.4 x 3.0 cm associated with a viable fetus. Was realized cesarean with ovariohysterectomy and excision of the mass; however the animal died in less than 24 hours after the surgery. In the necropsy, severe hemoabdomen was evidenced, although the surgical stumps were properly ligated and the complete sutures. Macroscopically, the uterine mass was soft, dark heterogeneous and measuring 5.0 cm in diameter. Histologically was visualized proliferation of spindle cells that form vascular channels replete of erythrocytes and some with thrombus, marked pleomorphism, nucleolus evident, binucleated cells and mitotic figures were rare. The immunohistochemistry (IHC) was performed, using streptavidin-biotin peroxidase technique (Dako Cytomation, USA) with the use of antibodies CD31 (clone JC/70A), CD34 (clone QB-END/10). The IHC showed a specific antigen-antibody reaction for CD31. According to localization, morphology and IHC, the present study reports a primary uterine hemangiosarcoma in a spider monkey that caused hemostatic abnormalities and consequent death of the animal.

Keywords: hemangiosarcoma, uterus, monkey, *Ateles paniscus*, spider monkey.

¹Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (FMVZ/USP), São Paulo, SP/Brasil.

²Zoológico Municipal de São Bernardo do Campo (ZMSBC), São Bernardo do Campo, SP/Brasil. ³Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP/Brasil.

⁴M.V. Autônoma, São Bernardo do Campo, SP/Brasil. CORRESPONDÊNCIA: E.R. Matushima [ermatush@usp.br].

INTRODUÇÃO

Hemangiossarcoma é um neoplasma maligno de origem endotelial, bastante comum em cães, menos freqüentemente visto em gatos e raramente em grandes animais [5]. Histologicamente, as células neoplásicas são altamente variáveis, podendo ser alongadas, poligonais ou ovóides e formam grandes espaços vasculares ou massas sólidas que contém pequenos vasos [4]. Em cães apresenta-se comumente como um neoplasma multicêntrico envolvendo baço, fígado, pulmão e átrio direito [4,5]. Locais incomuns do neoplasma solitário envolvem a serosa da bexiga e a cápsula renal [4].

A ocorrência de hemangiossarcoma em primatas não humanos é rara. Relatos anteriores reportam um caso de hemangiossarcoma renal em sagui de boca branca (*Saguinus mystax*) [2], um heman-gioma cavernoso no ovário de um rhesus (*Macaca mulatta*) [6] e um hemangiossarcoma subcutâneo em um rhesus (*Macaca mulatta*) [9].

Existem poucas descrições de neoplasmas no útero de primatas não humanos. Há relatos de leiomioma uterino em um macaco aranha (*Ateles* sp.) [1], um rhesus [7] e em chimpanzés [10].

O objetivo deste relato é documentar o primeiro caso de hemangiossarcoma primário intrauterino em macaco aranha de cara vermelha (*Ateles paniscus*).

RELATO DE CASO

Um macaco aranha de cara vermelha (*Ateles paniscus*), fêmea, adulto de 17 anos, foi encaminhado, há cinco anos, ao Zoológico Municipal de São Bernardo do Campo com histórico e evidência clínica de um quadro avançado de osteodistrofia, embora adequadamente corrigido, produziu sequelas estruturais.

Em novembro de 2003, em decorrência de suspeita de gestação, ela foi submetida a um exame

edema e congestão pulmonares moderados. O coração apresentava hidropericárdio leve.

Na cavidade abdominal, evidenciou-se hemo-peritônio severo (Figura 3), embora os cotos cirúrgicos estivessem devidamente ligados e as suturas íntegras. A avaliação macroscópica do neoplasma uterino revelou neoformação ovóide de aproximadamente 5,0 cm de diâmetro, superfície lisa, consistência macia e coloração enegrecida heterogênea ao corte.

Fragmentos de todos os órgãos foram fixados em formalina tamponada a 10% por 24 horas, cortados em aproximadamente 5 mm, desidratados, diafanizados e incluídos em parafina e, posteriormente, seccionados em cortes de 5 µm de espessura e, finalmente, corados por hematoxilina e eosina (HE). Fragmentos da neofor-mação uterina, incluídos em parafina foram encami-nhados ao Laboratório de Imunoistoquímica do Servi-ço de Patologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo.

Após desparafinização, as lâminas foram submetidas à recuperação antigênica por calor úmido sob pressão em tampão citrato 10mM (pH 6,0), seguido do bloqueio da peroxidase endógena com água oxigenada a 6% (20 volumes). A primeira etapa da reação consistiu na incubação dos anticorpos primários. Para o presente estudo, utilizou-se CD31 (clone JC/70A, diluição 1:100) e CD34 (clone QBEND 10, diluição 1:200). Prosseguiu-se, então, para as etapas de incubação com anticorpo secundário biotilado genérico (anti-imunoglobulinas de coelho, camun-dongo e cabra) e, em seguida, com o complexo estrept-avidina-biotina-peroxidase.¹ A revelação da reação imunoenzimática foi obtida através de solução con-tendo substrato cromogênico (diaminobenzidina) sen-do depois, os cortes submetidos à contracoloração com hematoxilina de Harrys.

Na avaliação histopatológica da neoformação uterina, observou-se proliferação de células neoplásicas

Tabela 1. Valores hematológicos de *Ateles paniscus*, fêmea, adulta de 17 anos e os valores padrão para o gênero *Ateles*, São Paulo, 2008

Valores hematológicos	<i>Ateles paniscus</i>	Valores padrão de <i>Ateles</i> sp. [12]
Hematócrito ^a	29,8	35-40
Eritrócito ^b	3,64	5,5
Proteínas totais ^c	7,6	10,2
Hemoglobina ^c	9,2	12,9-17,0
Leucócitos ^d	12.200	10.000-12.000

^a %, ^b $\times 10^6$ células/mm³, ^c g/dL, ^d células/mm³

ultrassonográfico, no qual foi visualizado um aumento de volume intrauterino hipocogênico de formato ovóide com medida principal de 1,3 cm, suspeitando-se tratar de um leiomioma. Novo exame foi realizado em junho de 2004, com aumento da formação em 0,9cm; com repetição em julho de 2005, no qual apresentava 4,0 x 3,3 cm, com duas áreas anecogênicas em região central, medindo cerca de 1,2 x 1,4 cm, além de um feto viável (Figura 1). Em decorrência das alterações ósseas da fêmea, optou-se por um acompanhamento ultrassonográfico, procurando estabelecer o momento correto para a cesariana. Em setembro de 2005 realizou-se a última ultrassonografia, sendo que a neoformação apresentava 4,7 x 4,9 cm.

Neste mesmo período, foi realizado exame hematológico, no qual evidenciou-se que o animal

apresentava anemia moderada. Os valores hematológicos, bem como o padrão para a espécie, encontram-se na Tabela 1.

No momento da cesariana acompanhada de ovariosalpingohisterectomia (OSH), foi retirada a neoformação uterina (Figura 2). Durante o procedimento, não houve qualquer intercorrência, sendo preservadas as vidas da mãe e do filhote. Aproximadamente 12 horas após a cirurgia, observou-se colapso circulatório na fêmea. Foi indicada a transfusão sanguínea e nova intervenção cirúrgica. Entretanto, não houve tempo para tal, com óbito imediato.

O animal foi encaminhado ao Serviço de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP) para realização da necropsia. Na cavidade torácica, observou-se



Figura 1. *Ateles paniscus*: exame ultrassonográfico. Útero com estrutura hipocogênica medindo cerca de 4,0 x 3,3 cm com duas áreas anecogênicas em região central, medindo cerca de 1,2 x 1,4cm.



Figura 2. *Ateles paniscus*: Neoformação uterina medindo 5 cm de diâmetro retirada durante ovariosalpingohisterectomia.



Figura 3. *Ateles paniscus*: Cavidade abdominal evidenciando hemoperitônio severo.

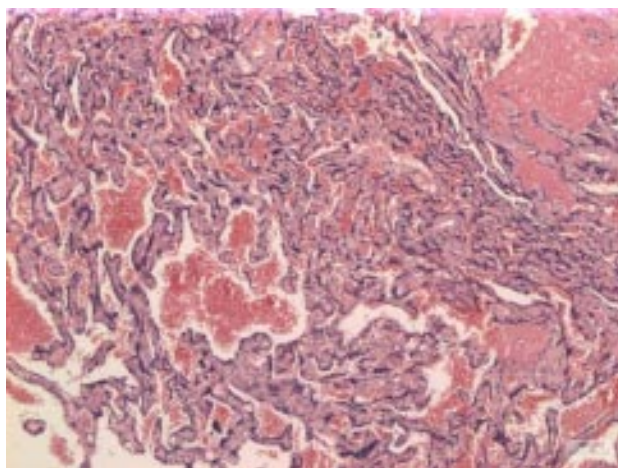


Figura 4. *Ateles paniscus*: neoformação uterina - Proliferação de células neoplásicas fusiformes, formando numerosos vasos de pequeno e médio calibre, sendo estes repletos de hemácias e, em alguns, se evidencia a presença de trombos. HE. 40x.

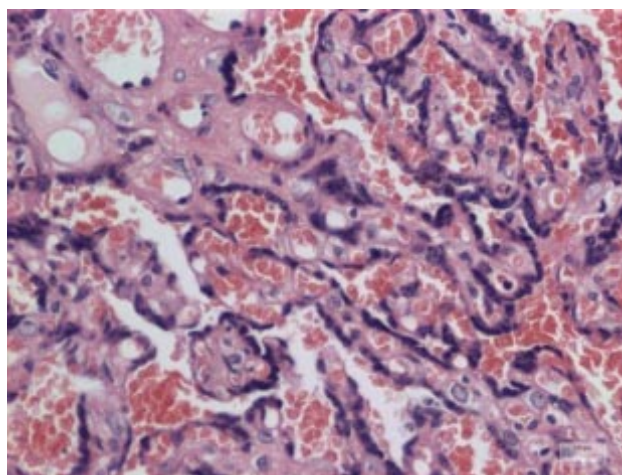


Figura 5. *Ateles paniscus*; neoformação uterina - Células neoplásicas pleomórficas, com núcleos de redondos a ovalados, hiper cromáticos, nucléolos evidentes e citoplasma eosinofílico em meio a um estroma escasso, hialino, eosinofílico e, muitas vezes acelular (HE, 400x).

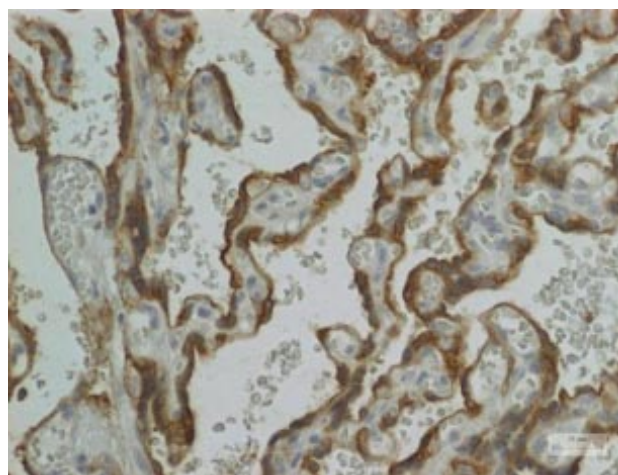


Figura 6. *Ateles paniscus*; neoformação uterina. - Imuno-marcação para CD31. Observar células neoplásicas marcadas em castanho. Estreptavidina-biotina-peroxidase (HE, 200x).

fusiformes, formando numerosos vasos de pequeno e médio calibre, sendo esses repletos de hemácias e, em alguns se evidenciou a presença de trombos (Figura 4). Estas células encontravam-se em meio a um estroma escasso, hialino, eosinofílico e muitas vezes acelular. Essas células exibiam núcleos de redondos a ovalados, hiper cromáticos com nucléolos evidentes e citoplasma eosinofílico (Figura 5). O pleomorfismo era alto, com formação de células binucleadas, havia baixo índice mitótico, áreas de necrose com deposição de fibrina e neutrófilos degenerados associados. Não foram observadas metástases em outros órgãos.

Na avaliação imunoistoquímica, CD31 (clone JC/70A) foi positivo nas paredes vasculares (Figura 6). O CD34 (clone QBEND 10) foi inconclusivo, já que o controle interno também se mostrou negativo.

DISCUSSÃO

Hemangiossarcoma uterino é um neoplasma raro, como pode ser observado pelo pequeno número de relatos na bibliografia. Em animais, existe somente um relato em cão [8] e em seres humanos, menos de 20 casos são reportados na bibliografia. Somente quatro casos de hemangiossarcoma em mulheres foram diagnosticados no Instituto de Patologia das Forças Armadas (AFIP) entre os anos 1970 e 1997 [11].

Clinicamente, a macaca-aranha não apresentou sinais, como hemorragia vulvar, no entanto no cão com hemangiossarcoma uterino, relatou-se aumento abdominal, marcado hemoperitônio e descarga vulvar [8]. Em mulheres, três dos quatro casos relatados pela

AFIP apresentaram sangramento pós-menopausa e anemia com hemató-crito de 15% e 16,3% em duas mulheres (normal 38-47%) [11].

No cão com hemangiossarcoma uterino, fez-se OSH e observaram-se numerosas petéquias no peritônio e, dois dias após a cirurgia, o animal desenvolveu hemoperitônio [8]. O hemangiossarcoma tem sido associado a anormalidades hemostáticas como microangiopatia ou coagulação intravascular disseminada (CID). Um estudo em 35 cães com este neoplasma revelou que 24 animais desenvolveram anormalidades hemostáticas [3]. Destes animais, 18 apresentaram trombocitopenia, 12 CID e três micro-angiopatia, sendo que seis morreram como resultado da CID.

No presente caso, não foi observada nenhuma lesão compatível com CID, no entanto, o hemoperitônio severo encontrado, embora os cotos cirúrgicos estivessem devidamente ligados e as suturas íntegras, sugere que o animal apresentou falha no processo de coagulação pós-cirúrgico, causando hemorragia seguido de choque hipovolêmico e morte. O hemograma realizado algumas semanas antes da cirurgia revelou anemia moderada. Os valores do eritrócito ($3,64 \times 10^6/\text{mm}^3$), hematócrito (29,8%) e hemoglobina (9,2 g/dL) estavam abaixo da média estabelecida para este gênero de primatas. Isso indica que o animal poderia estar apresentando alguma perda sanguínea ou essa anemia pode ter relação com o processo gestacional.

Na AFIP, foram utilizados os anticorpos CD31, CD34, fator VIII, pancitoqueratina, receptor de estrógeno, receptor de progesterona, actina de músculo liso, desmina

como painel imunoistoquímico para confirmar casos diagnosticados histologicamente como angiossarcoma, hemangiossarcoma e hemangioendotelioma maligno envolvendo o útero em mulheres [11]. Os casos de hemangiossarcoma apresentaram imunomarcagem para CD31, CD34 e fator VIII. No presente estudo CD31 também apresentou imunomarcagem; entretanto, as estruturas vasculares neoplásicas não apresentaram imunomarcagem para o CD34. Isso pode ter ocorrido em decorrência de ausência de afinidade no tecido dos macacos

para este anticorpo, uma vez que o controle interno também foi negativo.

De acordo com a localização, achados morfológicos e imunoistoquímicos, pode-se concluir que o presente relato trata-se de um hemangiossarcoma primário intra-uterino o qual levou a um distúrbio hemodinâmico e consequente morte do animal.

NOTAS INFORMATIVAS

¹Kit LSAB®, Dako Cytomation, USA.

REFERÊNCIAS

- 1 **Binhazim A.A., Chapman Jr. W.L. & Isaac W. 1989.** Multiple Spontaneous Lesions in an Aged Spider Monkey. *Laboratory Animal Science*. 39: 355-357.
- 2 **Gozalo A., Chavera A., Dagle G.E., Montoya E. & Weller R.E. 1993.** Primary renal hemangiosarcoma in a moustached tamarin (*Saguinus mystax*). *Journal of Medical Primatology*. 22: 431-432.
- 3 **Hammer A.S., Couto C.G., Swardson C. & Getzy D. 1991.** Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiossarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 5: 11-14.
- 4 **Hendrick M.J., Mahaffey E.A., Moore F.M., Vos J.H. & Walder E.J. 1998.** *Histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues of domestic animals*. 2nd edn. Washington: AFIP, 64p.
- 5 **Hendrick M.J. 2002.** Mesenchymal Tumors. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 4th. edn. Iowa: Iowa State Press, pp.84-117.
- 6 **Martin Jr. C.B., Misenhimer H.R. & Ramsey E.M. 1970.** Ovarian tumors in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): Report of three cases. *Laboratory Animal Care*. 20: 686-692.
- 7 **McClure H.M. 1973.** Tumors in nonhuman primates. Observations during a six year period in the Yerkes Primate Centre colony. *American Journal of Physical Anthropology*. 38: 425-430.
- 8 **Murakami Y., Uchida K., Yamaguchi R. & Tateyama S. 2001.** Diffuse Bilateral Hemangiosarcoma of the Uterus in a Dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 63: 191-193.
- 9 **Myers Jr. D.D., Dysko R.C., Chrisp C.E. & Decoster J.L. 2001.** Subcutaneous hemangiosarcomas in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *Journal of Medical Primatology*. 30: 127-130.
- 10 **Seibold H.R. & Wolf R.H. 1973.** Neoplasms and proliferative lesions in 1065 nonhuman primate necropsies. *Laboratory Animal Science*. 23: 533-539.
- 11 **Schammel D.P. & Tavassoli F.A. 1998.** Uterine Angiosarcomas: A Morphologic and Immunohistochemical Study of Four Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 22: 246-250.
- 12 **Verona C.E.S. & Pissinatti A. 2007.** Primates – Primatas do Novo Mundo (Sagii, Macaco-prego, Macaco-aranha, Bugio). In: Cubas Z.S., Silva J.C.R. & Catão-Dias J.L. (Eds). *Tratado de Animais Selvagens - Medicina Veterinária*. São Paulo: Roca, pp.358-377.