

## Carcinoma de células renais em bovinos<sup>1</sup>

Ricardo B. Lucena<sup>2</sup>, Priscila M.S. Carmo<sup>2</sup>, José Carlos Oliveira-Filho<sup>2</sup>, Felipe Pierezan<sup>2</sup>, Bianca Tessele<sup>3</sup>, Paula Roberta Giaretta<sup>3</sup>, Glaucia D. Kommers<sup>4</sup> e Claudio S.L. Barros<sup>4\*</sup>

**ABSTRACT.**- Lucena R.B., Carmo P.M.S., Oliveira-Filho J.C., Pierezan F., Tessele B., Giaretta P.R., Kommers G.D. & Barros C.S.L. 2011. [Renal cell carcinoma of cattle.] Carcinoma de células renais em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 31(6):487-494. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: [claudioslbarros@uol.com.br](mailto:claudioslbarros@uol.com.br)

Nine cases of renal cell carcinoma were observed in a research of 586 tumors found at the necropsy of 6,706 cattle performed during 45 years (1964-2008). Of those, six cattle died due to complications related to the tumors and in three cattle the tumors were incidental findings. Clinical signs displayed by cattle affected by renal cell carcinoma were weight loss (5 cases), palpable abdominal masses (4 cases), respiratory distress (4 cases), cough (4 cases), partial (3 cases) or complete (2 cases) anorexia, abdominal pain (2 cases) and fever (1 case). The observed clinical signs were related to complications induced by metastasis that were present in all of the nine cases. Metastases were observed in the abdominal lymph nodes, peritoneum, liver and lung. Two cattle had bilateral renal tumors. Microscopically, tubular, solid, and mixed solid and tubulopapillary patterns were observed. The eosinophilic cellular type was predominant and only one solid tumor was basically formed by clear cells. Scirrhous reaction varied from mild to marked. *Corpora amylaceae* was a common finding. At immunohistochemistry, all tested tumors displayed variable degrees of positive reactivity to keratin AE1/AE3 and to CD10. CD10 was strongly positive in clear cells renal carcinomas and less intense in the other tumor types. Focal and weak reactivity for anti-PAX-2 was observed in three. Immunohistochemistry was negative for cytokeratin 34 $\beta$ 12, c-KIT (CD117), S-100, chromogranine A and apoprotein A surfactant. The results obtained indicated that primary renal cell carcinoma are uncommon in cattle in southern Brazil with an average of cases of 1.3 cases per 1,000 necropsies and that anti-CD10 is a useful marker in the diagnosis of primary renal cell carcinoma in cattle.

INDEX TERMS: Diseases of cattle, neoplasia, kidney, pathology.

**RESUMO.**- Foram encontrados nove casos de carcinoma de células renais em uma pesquisa de 586 tumores em bovinos provenientes de 6.706 necropsias realizadas nessa espécie num período de 45 anos (1964-2008). Seis bovinos

morreram por complicações do tumor e três foram achados incidentais. Os bovinos acometidos por carcinoma de células renais demonstraram os seguintes sinais clínicos: perda de peso (5 casos), massas abdominais palpáveis (4 casos), dificuldade respiratória (4 casos), tosse (4 casos), hiporexia (3 casos), anorexia (2 casos), dor abdominal (2 casos) e febre (1 caso). Os sinais clínicos observados estavam relacionados ao comprometimento induzido pelas metástases, que foram observadas nos nove casos. As metástases foram observadas nos linfonodos abdominais, superfícies serosas, fígado e pulmão. Dois bovinos tinham tumor renal bilateral. Microscopicamente, foi observado o padrão tubular, sólido e um misto de sólido e tubular e tubulopapilífero. O tipo celular eosinofílico foi predominante, apenas um tumor sólido era constituído basicamente

<sup>1</sup> Recebido em 21 de janeiro de 2011.

Aceito para publicação em 8 de fevereiro de 2011.

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia Veterinária, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS 97105-900, Brasil.

<sup>3</sup> Bolsista de Iniciação Científica (CNPq) junto ao Laboratório de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia, UFSM, Santa Maria, RS.

<sup>4</sup> Departamento de Patologia, UFSM, Santa Maria, RS. \*Pesquisador 1A do CNPq. \*Autor para correspondência: [claudioslbarros@uol.com.br](mailto:claudioslbarros@uol.com.br)

por células claras. Reação cirrosa variou de discreta à acentuada. *Corpora amyloacea* foi um achado comum. Todos os tumores marcaram positivamente para citoceratina AE1/AE3 com diferentes graus de intensidade. A imunomarcagem para CD10 foi observada em todos os casos testados. CD10 marcou intensamente no CCR de células claras, nos demais a marcação foi observada de forma isolada e menos intensa. Três tumores marcaram de forma isolada e discreta para o anticorpo anti-PAX-2. A avaliação foi negativa para citoceratina 34 $\beta$ 12, c-KIT (CD117), S-100, cromogranina A e apoproteína A surfactante. Os resultados obtidos indicam que CCR são incomuns em bovinos no Sul do Brasil com uma média de 1.3 casos para cada mil necropsias realizadas e que o anticorpo anti-CD10 é útil no diagnóstico de CCR em bovinos.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças de bovinos, neoplasia, rim, patologia.

## INTRODUÇÃO

Tumores renais podem ter origem epitelial, mesenquimal ou embrionária (Meuten 2002). Os de origem epitelial podem ser benignos (adenomas e oncocitomas) ou malignos (carcinomas). Carcinoma renal, também denominado carcinoma de células renais (CCR), é pouco comum em animais domésticos (Meuten 2002); mesmo assim, é o tumor primário do trato urinário superior mais frequente em cães e equinos (Traub-Dargatz 1998, Bryan et al. 2006). Há poucos estudos referentes a tumores renais em bovinos e os relatos são geralmente restritos a casos individuais (Sato et al. 1986, Serakides et al. 1999) ou coleções de abatedouros (Monlux et al. 1956, Sandison et al. 1968, Kelley et al. 1996). Em um estudo de 586 tumores em bovinos no Sul do Brasil, o carcinoma renal foi observado em nove casos; correspondendo a apenas 1,5% de todos os tumores diagnosticados em bovinos em um período de 45 anos (Lucena et al. 2011).

O carcinoma renal primário em medicina veterinária é classificado quanto ao padrão histológico predominante em papilar, tubular e sólido, ou numa combinação desses tipos (Meuten 2002). Em humanos os CCRs são classificados quanto ao tipo celular em três tipos com distintas implicações prognósticas: CCR de células claras, CCR papilífero, e CCR cromofóbico (Eble et al. 2004). Em animais os CCRs são constituídos geralmente por um misto de células claras, cromofóbicas ou células eosinofílicas (Meuten 2002), o que torna a classificação humana dos CCRs sem aplicação em patologia veterinária.

O diagnóstico de tumores renais pela morfologia microscópica não oferece dificuldades quando estão confinados ao rim, especialmente ao córtex ou aos linfonodos regionais (Meuten 2002). No entanto, o diagnóstico pode ser complicado em tumores metastáticos e altamente pleomórficos, em decorrência da similaridade com outros tumores, como os originários do pulmão, glândula mamária e próstata (Meuten 2002). A técnica de imuno-histoquímica (IHQ) fornece valioso auxílio no diagnóstico definitivo nos casos de tumores renais (Al-Ghawri et al. 2010).

Estudos têm demonstrado que os anticorpos CD10 e PAX-2 possuem indicação específica no diagnóstico definitivo dos carcinomas de células renais em humanos, com marcação positiva que varia de mais de 90% a 100% dos casos testados (Simsir et al. 2005, Gupta et al. 2009).

Considerando que há poucos estudos clinicopatológicos e de IHQ em carcinomas renais em bovinos, este estudo tem o propósito de descrever os sinais clínicos, os achados de necropsia, a histopatologia, a classificação e a IHQ em tumores renais primários de bovinos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Casos de tumores de células renais foram selecionados dentre todos os protocolos de necropsia e histopatológicos de bovinos provenientes dos arquivos do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM), num período de 45 anos (1964-2008). Dos protocolos foram agrupadas informações quanto à idade, ao sexo, à raça, aos sinais clínicos, e à patologia. Tecidos fixados em formalina e embebidos em blocos de parafina desses casos, foram seccionados a 4 $\mu$ m, corados com hematoxilina e eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS), tricrômico de Masson, e examinados à microscopia de luz.

Os tumores foram classificados pelo padrão histológico predominante de acordo com os critérios adotados pela Organização Mundial de Saúde (Meuten et al. 2004). Foi ainda computado o tipo celular predominante das células neoplásicas; a presença ou não de necrose; *corpora amyloacea*; infiltrado inflamatório; reação cirrosa; e grau de pleomorfismo celular (+ discreto, ++ moderado, +++ acentuado). O número de mitoses foi também averiguado pela contagem de mitoses em 10 campos de maior aumento (obj. 40x); tanto nas margens quanto no centro do tumor.

A avaliação IHQ foi realizada pela técnica da estreptavidina-biotina-peroxidase (LSAB Kit Peroxidase Universal, DakoCytomation) em diferentes secções dos tumores primários e metástases. A imunomarcagem foi visualizada com o uso de 3-3'diaminabenzidina (DAB). As secções foram contracoloradas com hematoxilina de Harris. Utilizaram-se controles positivos e negativos para cada anticorpo. Os anticorpos incluíram anti-citoceratina AE1/AE3 (clone AE1/AE3, DakoCytomation<sup>5</sup>, diluição 1:500), anti-citoceratinas 1, 5, 10 e 14 (clone 34 $\beta$ E12, DakoCytomation, diluição 1:50); anti-CD10 (antígeno comum da leucemia linfóide aguda [CALLA]) (clone 56C6, DakoCytomation, diluição 1:50); PAX-2 (fator de transcrição box pareado gene 2) (policlonal, Zymed Laboratories<sup>6</sup>, diluição 1:50); CD117 (c-KIT - produto do gene KIT) (policlonal, DakoCytomation, diluição 1:50); anti-cromogranina A (clone DAK-A3, DakoCytomation, diluição de 1:600); e apoproteína A surfactante (SP-A) (clone PE10, DakoCytomation, diluição 1:800). A intensidade da marcação IHQ para cada anticorpo foi graduada em cada caso (- ausente, + discreta, ++ moderada, +++ acentuada).

## RESULTADOS

Nove bovinos com diagnóstico de neoplasma renal foram selecionados com base no diagnóstico *postmortem* de

<sup>5</sup> Dako Cytomation, 6392 Via Real, Carpinteria, CA, USA.

<sup>6</sup> Zymed Laboratories, 458 Carlton Court, San. Francisco, CA, USA.

**Quadro 1. Dados dos nove bovinos com carcinoma de células renais**

Bovino no.	Sexo <sup>a</sup>	Idade	Raça
1	M <sup>a</sup>	8 anos	NI <sup>b</sup>
2	NI	NI	NI
3	M	5 anos	SRD <sup>c</sup>
4	M	6 anos	SRD
5	M	6 anos	SRD
6	M	3 anos	SRD
7	F <sup>d</sup>	4 anos	Holandesa
8	F	3 anos	Nelore
9	M	7 anos	Braford

<sup>a</sup> Macho, <sup>b</sup> não informado, <sup>c</sup> sem raça definida, <sup>d</sup> fêmea.

6.706 bovinos no período de 45 anos avaliado. A idade dos bovinos afetados por CCR variou de 3 a 8 anos, com média de 5 anos e 2 meses. O sexo foi informado em oito bovinos; desses, seis eram machos e dois eram fêmeas. As raças incluíam Holandesa (n=1), Nelore (n=1) e Braford (n=1); quatro bovinos eram mestiços ou sem raça definida (srd) e a raça não foi informada em dois casos. Os dados epidemiológicos estão resumidos no Quadro 1.

Sinais clínicos relacionados ao tumor renal foram observados em seis bovinos, nos outros três casos os tumores foram achados incidentais de necropsia. A duração dos sinais clínicos variou de 15 dias a três meses. Dois bovinos tiveram morte espontânea e os demais foram eutanasiados. Os sinais clínicos incluíam perda de peso (n=5), massas abdominais palpáveis (n=4), dificuldade respiratória (n=4), acessos de tosse (n=4), hiporexia (n=3), anorexia (n=2), sinais de dor abdominal (tenesmo e escoiceamento do abdômen) (n=2), hipersensibilidade abdominal à palpação externa (1 caso) e pirexia (1 caso).

Na necropsia, foi observado tumor unilateral em sete casos e bilateral em dois casos. Em todos os nove casos foram constatadas metástases. Nos dois bovinos com tumor renal bilateral, havia metástases também no fígado,

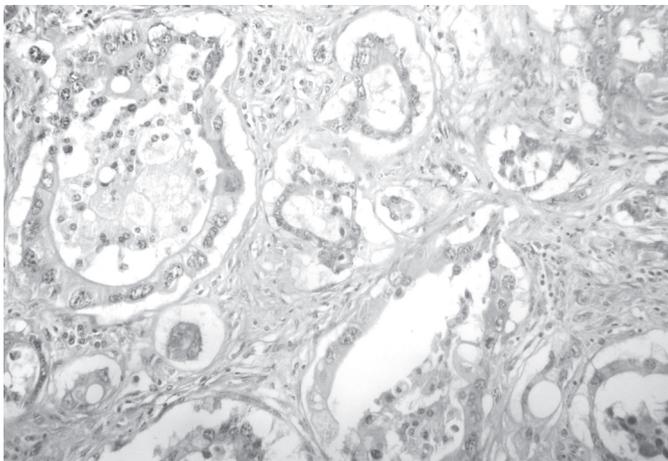


Fig.1. Carcinoma renal do tipo tubular no Bovino 3. O tumor consiste de túbulos de diferentes tamanhos constituídos por células pleomórficas. Em meio aos túbulos há abundante tecido conjuntivo e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. HE, obj.20x.

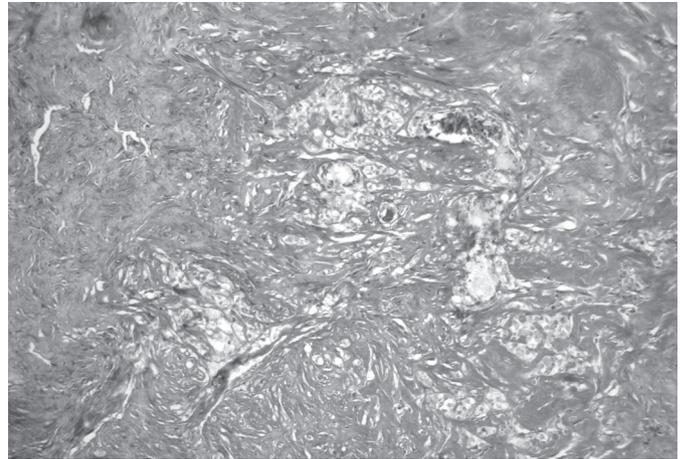
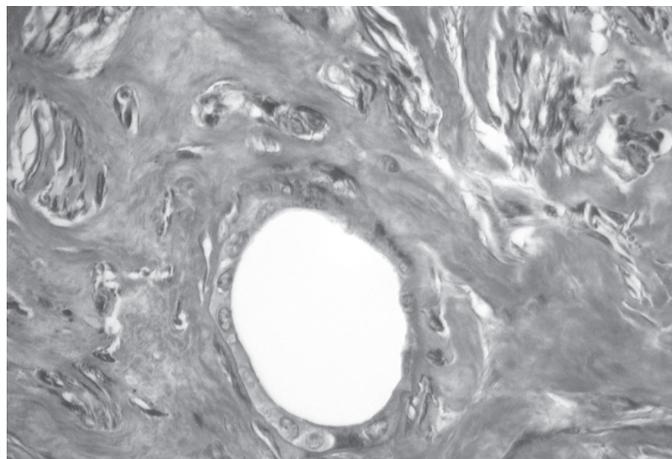


Fig.2. Carcinoma renal tubular acentuadamente cirroso no Bovino 7. Há marcada proliferação (marcada em azul) de tecido conjuntivo fibroso adjacente aos túbulos neoplásicos. Tricrômico de Masson, obj.20x.

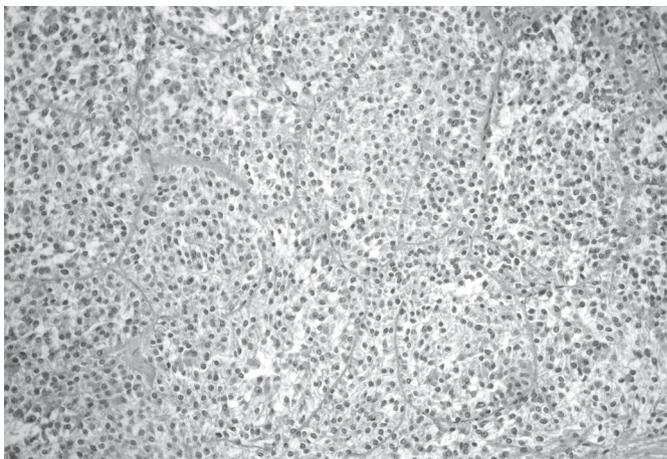
pulmão, linfonodos retroperitoneais e peritônio. Nos sete bovinos com tumor renal unilateral, foram observadas metástases apenas para linfonodos abdominais e peritônio em quatro casos; metástases em linfonodos, fígado, pulmão e peritônio em dois casos; e metástases apenas no fígado, linfonodos e peritônio em um caso.

Microscopicamente, os carcinomas primários renais variaram quanto à arquitetura e a constituição celular. Foi possível revisar lâminas histológicas de carcinomas de células renais de seis bovinos. Esses foram classificados quanto ao padrão histológico em tubular (n=2); sólido (n=2); tubulopapilífero (n=1); papilífero, tubular e sólido (n=1). Nos outros três casos em que não havia material em parafina nos arquivos, de acordo com a descrição microscópica das fichas do LPV-UFSM, tratava-se de um CCR papilífero, um CCR tubulopapilífero e um CCR com aspectos sólido e tubular. Os tumores com padrão tubular eram constituídos basicamente por estruturas bem diferenciadas formando túbulos de diferentes tamanhos, separados por estroma fibrovascular, geralmente moderado (Fig.1); apenas dois casos tinham acentuada reação cirrosa que marcou fortemente na coloração pelo tricrômico de Masson (Fig.2 e 3). O padrão sólido foi observado como mantos de células separadas por finas trabéculas de tecido fibrovascular, por vezes, formando pequenos lóbulos; em alguns casos esse padrão estava associado a outras áreas com padrão tubular. O padrão papilífero foi observado em associação com o tipo tubular e consistia em estruturas fibropapilares revestidas por uma ou duas camadas de células bem diferenciadas. Quanto ao tipo celular, as células eosinofílicas foram predominantes. Um caso era constituído basicamente por células claras arranjadas em um padrão sólido entremeados por delicado estroma fibroso com numerosos vasos sanguíneos de paredes finas (Fig.4 e 5), essas células foram positivas na coloração do PAS.

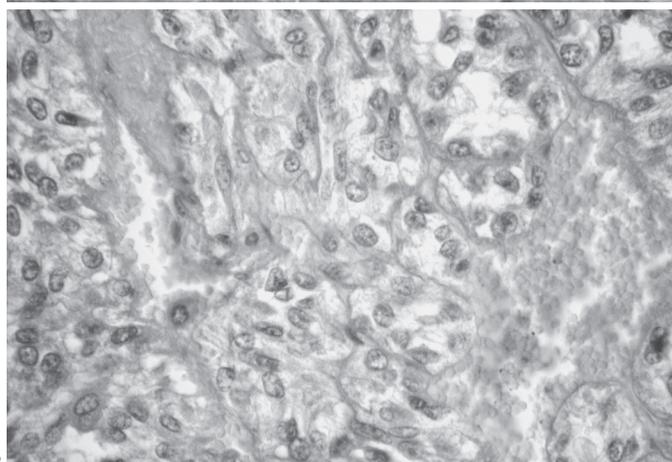
Os tumores geralmente eram circunscritos, mas havia



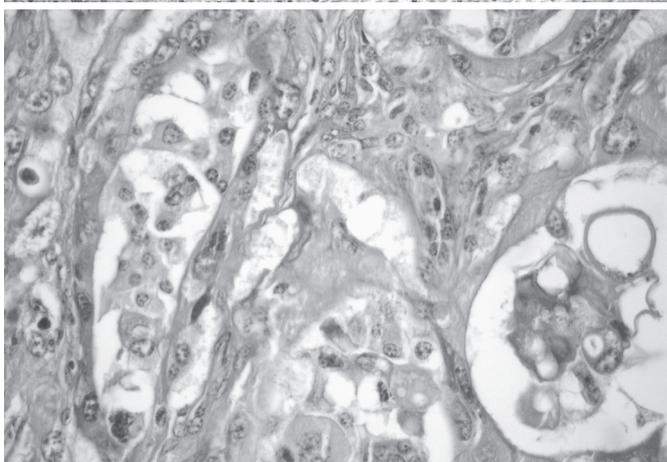
3



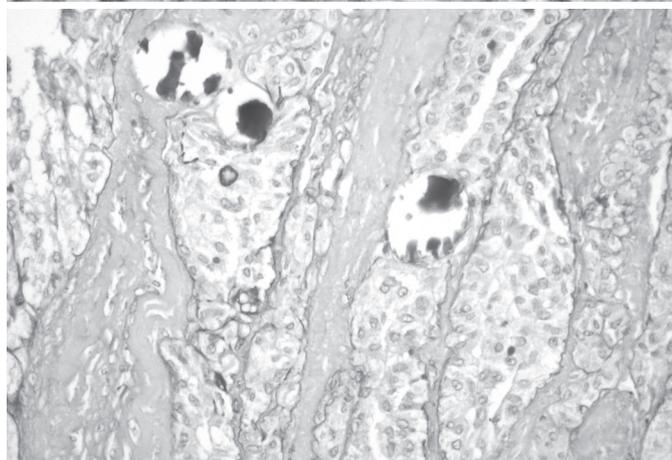
4



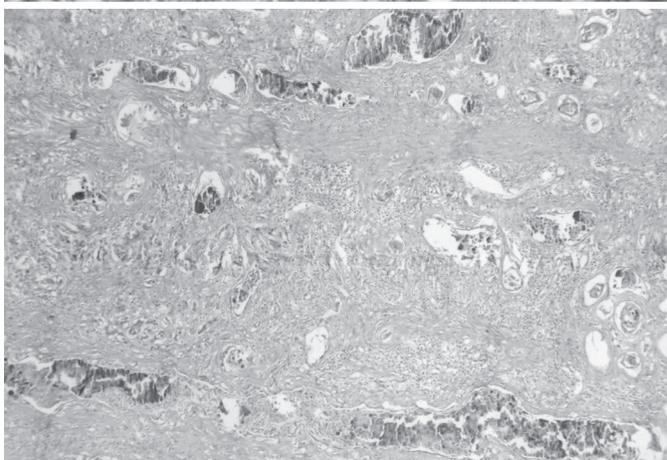
5



6



7



8

Fig.3. Carcinoma renal do Bovino 7. Maior aumento da Figura 2 mostrando túbulos neoplásicos de diferentes tamanhos e tortuosos. As células que constituem esses túbulos são moderadamente pleomórficas. Tricrômico de Masson, obj.40x.

Fig.5. Carcinoma de células renais do tipo células claras no Bovino 4, demonstrando a típica rede de pequenos vasos de parede delgada (pequenos lagos de sangue). Essa característica auxilia no diagnóstico deste tumor. HE, obj.40x.

Fig.7. *Corpora amylaceae* com marcação positiva pelo ácido periódico de Schiff (PAS) no carcinoma renal do Bovino 4. Note que a membrana basal dos túbulos e lóbulos neoplásicos também são PAS-positivos. PAS, obj.40x.

Fig.4. Carcinoma de células renais do tipo células claras no Bovino 4. O tumor é caracterizado por células com abundante citoplasma claro, com núcleo geralmente central e uniforme. As células neoplásicas são arranjadas em pequenos lóbulos separados por delicados feixes de tecido conjuntivo. HE, obj.40x.

Fig.6. Carcinoma renal tubulopapilífero do Bovino 5, demonstrando acentuado pleomorfismo nuclear. Alguns núcleos são grandes, tem cromatina frouxa e um ou mais nucléolos evidentes. HE, obj.40x.

Fig.8. Carcinoma tubular tipo células eosinofílicas no Bovino 2. Há marcada reação cirrosa e deposição de material basofílico granular em numerosos túbulos neoplásicos (mineralização). HE, obj.20x.

**Quadro 2. Características microscópicas dos carcinomas de células renais de seis bovinos**

No <sup>a</sup>	Padrão histológico	Tipo celular	Pleomorfismo	Mitoses	Reação cirrosa
2	Papilífero, tubular e sólido	E <sup>b</sup>	+ <sup>c</sup>	0-1	-
3	Tubular	E	+++ <sup>d</sup>	0-3	+++
4	Sólido	C <sup>e</sup>	+	0-1	- <sup>f</sup>
5	Tubulopalífero	E	+++	0-2	+
7	Tubular	E	++	0-1	+++
8	Tubular	E	+++	0-1	+

<sup>a</sup> número do bovino em que foi realizada a técnica de imuno-histoquímica, <sup>b</sup> células eosinofílicas, <sup>c</sup> discreto, <sup>d</sup> acentuado, <sup>e</sup> células claras, <sup>f</sup> ausente, <sup>g</sup> moderado. Em todos os seis casos havia presença de *Corpora amylacea*.

áreas de invasão do tecido adjacente. O parênquima renal adjacente às massas tumorais estava comprimido, atrófico e, na maioria dos casos, com vários graus de fibrose. A cápsula tumoral estava presente em apenas três casos. Pleomorfismo celular e mitoses foram observadas com maior frequência nas áreas com padrão sólido e em alguns túbulos neoplásicos (Fig.6). *Corpora amylacea* e secreção proteinácea foram achados comuns dos seis carcinomas (Fig.7). Não foi observada relação quanto ao pa-

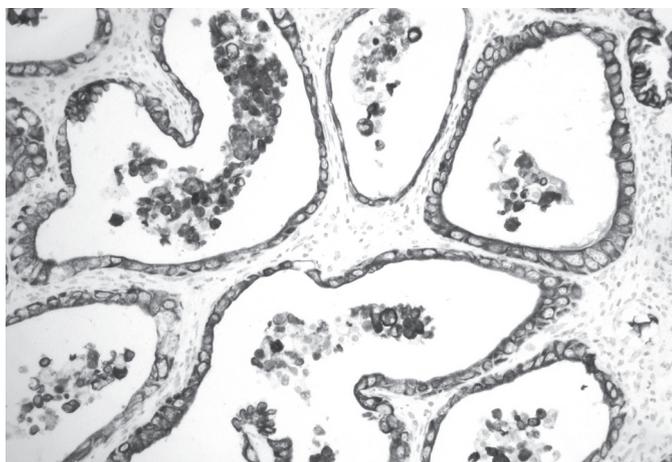


Fig.9. Carcinoma renal tubular do Bovino 8 com imunoreatividade marcada e difusa para citoceratina AE1/AE3. Imuno-histoquímica, método da estreptavidina-biotina-peroxidase, contra-coloração com hematoxilina de Mayer's, obj.20x.

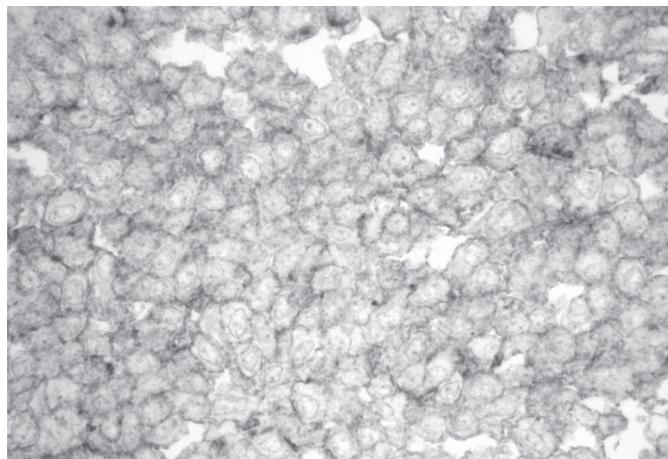


Fig.10. Carcinoma renal sólido de células claras do Bovino 4 demonstrando marcada e difusa imunoreatividade para CD10. Observe que há marcação predominante na membrana citoplasmática e no citoplasma de algumas células neoplásicas. Imuno-histoquímica, método da estreptavidina-biotina-peroxidase, contra-coloração com hematoxilina de Mayer's, obj.40x.

drão celular e metástases. Em todos os casos, as metástases foram confirmadas pela similaridade com o neoplasma renal primário de origem. Áreas de necrose em meio ao tumor foram observadas em todos os casos. Mineralização dos túbulos renais foi observada em dois casos (Fig.8). Em meio às massas neoplásicas frequentemente havia infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. Um resumo dos achados microscópicos dos seis casos de carcinoma de células renais revisados histologicamente encontra-se no Quadro 2.

Foi observada imunomarcagem pelo anticorpo anti-citoceratina AE1/AE3 (Fig.9) em todos os seis casos testados, com diferente distribuição e intensidade. Nos seis casos em que havia material em parafina disponível para recortes, a origem renal dos tumores foi confirmada pela técnica de IHQ, com base na expressão para anti-CD10 (Fig.10) em todos os casos testados e PAX-2 em três dos casos testados. A avaliação para os anticorpos anti-citoceratina 34βE12, anti-vimentina, anti-CD117, anti-cromogranina A, anti-proteína S-100 e anti-SP-A foi negativa. O resumo dos achados de IHQ de cada caso encontra-se no Quadro 3.

**Quadro 3. Achados imuno-histoquímicos nos seis carcinoma de células renais em bovinos testados**

No. <sup>a</sup>	Padrão histológico	Reatividade imuno-histoquímica							
		AE1/AE3 <sup>b</sup>	34βE12 <sup>c</sup>	CD10 <sup>d</sup>	PAX-2 <sup>e</sup>	c-KIT <sup>f</sup>	S-100 <sup>g</sup>	C-A <sup>h</sup>	SP-A <sup>i</sup>
2	Papilífero, tubular e sólido	++ <sup>j</sup>	-	++	+ <sup>k</sup>	- <sup>l</sup>	-	-	-
3	Tubular	++	-	+	+	-	-	-	-
4	Sólido	+	-	+++ <sup>m</sup>	-	-	-	-	-
5	Tubulopalífero	+++	-	+	-	-	-	-	-
7	Tubular	++	-	+	+	-	-	-	-
8	Tubular	+++	-	+	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> número do bovino em que foi realizada a técnica de imuno-histoquímica; <sup>b</sup>citoceratina clone AE1/AE3; <sup>c</sup>citoceratina clone 34βE12; <sup>d</sup>antígeno comum da leucemia linfóide aguda (CALLA); <sup>e</sup>fator de transcrição box pareado gene 2; <sup>f</sup>produto do gene KIT; <sup>g</sup>proteína 100; <sup>h</sup>cromogranina A; <sup>i</sup>apoproteína A surfactante; <sup>j</sup>moderada; <sup>k</sup>discreta; <sup>l</sup>ausente; <sup>m</sup>acentuada.

## DISCUSSÃO

Carcinomas de células renais (CCRs) são relatados como raros em bovinos (Meuten 2002), porém foram os únicos tumores de rim diagnosticados nessa espécie no presente estudo. Os CCR responderam por 20,5% (9 casos) dos dos tumores do trato urinário (44 casos) em bovinos no Sul do Brasil; os outros 35 casos de tumores do sistema urinário correspondiam a neoplasmas da vesícula urinária (Lucena et al. 2011). Os CCRs foram responsáveis por apenas 1,5% tumores entre os 586 bovinos com diagnóstico de lesão tumoral analisados no LPV-UFSM durante os 45 anos avaliados (Lucena et al. 2011). Quando extrapolamos essa comparação entre todos os bovinos (6.706 casos) avaliados no LPV-UFSM nesse mesmo período, os tumores primários do rim correspondem a apenas 0,1% de todos os casos (Lucena et al. 2010). Em outros países a ocorrência de CCR também é baixa, em um estudo de 1.300.000 bovinos de abatedouro na Grã Bretanha, foram encontrados apenas nove casos de CCR (Sandison & Anderson 1968). Nos Estados Unidos foram diagnosticados 20 carcinomas renais na avaliação de 13.500 bovinos provenientes de abatedouros em um laboratório do serviço de inspeção num período de 11 anos (Kelly et al. 1996).

Há poucos trabalhos que relatam sinais clínicos relacionados com carcinoma de células renais em bovinos e se resumem a relatos de casos (Sato et al. 1986, Serakides et al. 1999). Os sinais clínicos geralmente são vagos e os bovinos examinados basicamente têm histórico de perda de peso progressiva e anorexia que são comuns à maioria das doenças crônicas sistêmicas. No presente estudo, os sinais de cólica e a observação de massas abdominais à palpação foram importantes para suspeita clínica de neoplasma abdominal, porém esses sinais foram detectados apenas no estágio final da doença. Essa cronologia de aparecimento dos sinais clínicos é também descrita para equinos (Wise et al. 2009) e humanos (Flanigan 2007) em que as massas abdominais permanecem inaparentes até o surgimento de cólica abdominal. Em humanos, aproximadamente 50% dos neoplasmas renais são achados incidentais descobertos por imageamento do abdômen (Flanigan 2007). Os sinais clínicos mais graves associados aos tumores renais parecem estar relacionados ao comprometimento causado pelo crescimento excessivo das massas metastáticas.

Altos índices de metástases de CCR têm sido descritos em humanos (Middleton 1967), cães (Meuten 2002), equinos (Wise et al. 2009) e gatos (Henry et al. 1999). Os CCRs em animais geralmente são unilaterais e frequentemente induzem metástases para os pulmões, linfonodos, fígado e adrenal (Newman et al. 2007). CCRs encontrados em bovinos de abatedouro tem baixa taxa de metástases para outros órgãos, apesar da alta frequência de acometimento de ambos os rins (Kelly et al. 1996). Diferentemente, nos bovinos deste estudo, foi observado alta taxa de metástases tanto nos tumores bilaterais quanto nos tumores unilaterais do rim para diferentes órgãos. As metástases

foram observadas na seguinte ordem: linfonodos retroperitoneais, linfonodos mesentéricos, peritônio, fígado e pulmões. O acometimento de ambos os rins foi observado em dois bovinos; nesses casos as lesões histológicas eram semelhantes nos dois rins sugerindo metástases de um rim para o outro, além de metástases para diferentes órgãos. No estudo retrospectivo americano (Kelly et al. 1996), nos sete bovinos com carcinoma renal bilateral, não foram observadas metástases em outros sítios e os autores sugeriram a possível ocorrência da síndrome do carcinoma renal bilateral sincrônico em bovinos; uma entidade previamente descrita em humanos em que é postulado o surgimento do tumor em ambos os rins e não metástases de um rim para o outro (Zincke & Swanson 1982).

Os bovinos deste estudo foram acometidos por carcinomas renais constituídos por diferentes padrões histológicos. O padrão tubular foi o tipo predominante, seguido pelo padrão sólido ou a associação desses padrões em um mesmo tumor. Parece não haver relação direta entre o padrão histológico e a ocorrência de metástases. Apesar das áreas sólidas terem demonstrado maior pleomorfismo e maior taxa de mitoses por campo de maior aumento, na avaliação das metástases dos tumores constituídos por dois padrões histológicos pode-se observar semelhança com o tumor primário, confirmando que ambos os constituintes histológicos induziram metástases para os mesmos órgãos. O CCR de células claras induziu metástases apenas para linfonodos retroperitoneais e mesentério.

Os tumores renais, geralmente, podem ser diagnosticados com base na análise morfológica em HE, mas nos casos em que há metástases pulmonares, CCR deve ser diferenciado de adenocarcinoma pulmonar com metástase renal (Kelly et al. 1996). O diagnóstico pode tornar-se complicado nos tumores altamente pleomórficos (Kawaguchi et al. 2006). O uso de marcadores de IHQ torna-se importante para o diagnóstico definitivo e prognóstico de neoplasmas renais e essa técnica tem sido utilizada com sucesso na rotina em patologia humana (Al-Ghawi et al. 2010). Em patologia veterinária estudos com IHQ em tumores de rim são escassos e poucos anticorpos têm sido testados. O anticorpo anti-CD10 mostrou-se importante no diagnóstico definitivo em um caso de adenocarcinoma renal num furão (Kawaguchi et al. 2006), semelhante ao observado em humanos, em que esse marcador demonstrou sensibilidade de 100% no diagnóstico de adenocarcinomas de células renais (Simsir et al. 2005). O CD10 é um anticorpo inicialmente aplicado como marcador para o diagnóstico, classificação e prognóstico de certos tipos de leucemias e linfomas, mas ultimamente tem sido utilizado com sucesso em tumores não-hematopoéticos, particularmente em tumores renais, em decorrência da sua alta expressão no tecido renal (Langner et al. 2004). O PAX-2, um fator de transcrição essencial para o desenvolvimento renal, é outro anticorpo que nos últimos anos tem sido estudado como importante marcador para o diagnóstico de carcinomas renais em humanos, com boa sensibilidade (Al-Ghawi et al. 2010, Zhai et al. 2010).

Nos seis bovinos em que a técnica de IHQ foi realizada, a origem epitelial dos tumores foi comprovada pela marcação positiva para citoceratina AE1/AE3. A marcação positiva para CD10 em todos os casos e PAX-2 em três casos indicou a origem renal dos carcinomas, comprovada pela negatividade para SP-A e cromogranina A. A negatividade para SP-A afastou a possibilidade de se tratar de metástases de carcinoma pulmonar (SP-A positivos). Feocromocitomas são tumores relativamente frequentes em bovinos (Meuten 2002) e devem ser diferenciados de CCR metastáticos. A avaliação morfológica dos casos e a não marcação com o anticorpo anti-cromogranina nesse estudo, excluiu as chances dos tumores se tratarem de feocromocitomas ou outros tumores endócrinos (cromogranina A positivos).

O perfil da IHQ nos CCRs em bovinos demonstrou semelhanças e diferenças com os CCRs de humanos e cães. Por exemplo, a expressão de CD10 foi detectada nos seis casos testados (100%), semelhante ao constatado em estudo com humanos (Simsir et al. 2005). Por outro lado em CCRs de cães, apenas 23% dos casos foram positivos para CD10 (Gil da Costa et al. 2011). A avaliação do c-KIT resultou em negatividade em todos os bovinos testados. Em humanos este marcador está caracteristicamente ausente em CCR de células claras e papilares, mas há imunopositividade em CCRs cromofóbicos e oncocitomas renais (Pan et al. 2004). No estudo com cães, c-KIT foi positivo em 12 de 13 CCRs testados, sugerindo que mutações no gene *c-kit* está implicada na patogênese do CCR canino (Gil da Costa et al. 2011), o que aparentemente não ocorre com os bovinos.

Diversos agentes têm sido associados com a patogênese de CCR em humanos (Eble et al. 2004). Já em bovinos não são encontrados estudos que comprovem a associação de algum agente com surgimento espontâneo de câncer renal. Tumores do trato urinário inferior, predominante acometendo a vesícula urinária, são frequentes em bovinos no Rio Grande do Sul associados ao consumo prolongado de baixas doses de *Pteridium aquilinum* (Gabriel et al. 2009), mas nenhum destes casos está associado a tumores do rim. Os casos de tumores renais desse estudo vieram de diferentes municípios do Sul do Brasil (Rio Grande do Sul e Paraná) e não foi estabelecida relação com o consumo de *P. aquilinum*.

Neoplasia renal primária é pouco frequente em bovinos no Sul do Brasil, com uma média de 1,3 casos diagnosticados para cada 1.000 necropsias realizadas. Carcinomas de células renais de bovinos em estágio avançado são altamente metastáticos, estão associados a quadro de dor abdominal e dificuldade respiratória; no entanto o quadro clínico observado na maioria dos casos é inespecífico. Os sinais clínicos observados estão associados ao comprometimento de diferentes órgãos decorrente de metástases. *Corpora amylaceae*, inflamação linfoplasmocitária e necrose são achados comuns associados aos CCRs. A técnica de IHQ é um meio de diagnóstico útil para a comprovação de carcinomas renais metastáticos, e o anticor-

po anti-CD10 neste estudo demonstrou ser o marcador de escolha.

## REFERÊNCIAS

- Al-Ghawi H., Asojo O.A., Truong L.D., Ro J.Y., Ayala A.G. & Zhai Q.J. 2010. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of kidney tumors. *Pathol. Case Rev.* 15:25-34.
- Bryan J.N., Henry C.J., Turnquist S.E., Tyler J.W., Liptak J.M., Rizzo S.A., Sfiligoi G., Steinberg S.J., Smith A.N. & Jackson T. 2006. Primary renal neoplasia of dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 20:1155-1160.
- Eble J.N., Togashi K., Pisani P. 2004. Renal cell carcinoma, p.12-14. In: Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Eds), *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours.* IARC Press, Lyon.
- Flanigan R.C. 2007. Renal tumors: The good, the bad, and the ugly. *Int. J. Urol.* 14:575-580.
- Gabriel A.L., Kommers G.D., Masuda E.K., Figuera R.A., Piazer J.V.M., Barros C.S.L., Martins T.B. & Rosa F.B. 2009. Aspectos clínico-hematológicos e lesões vesicais na intoxicação crônica espontânea por *Pteridium aquilinum* em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 29:515-525.
- Gil da Costa R.M., Oliveira J.P., Saraiva A.L., Seixas F., Faria F., Gätner F., Pires M.A. & Lopes C. 2011. Immunohistochemical characterization of 13 canine renal carcinomas. *Vet. Pathol.* 40:427-432.
- Kawaguchi H., Miyoshi N., Souda M., Maeda H., Kawashima H., Gejima K., Uchida K., Umekita Y. & Yoshida H. 2006. Renal adenocarcinoma in a ferret. *Vet. Pathol.* 43:353-356.
- Kelley L.C., Crowell W.A., Puette M., Langheinrich K.A. & Self A.D. 1996. A retrospective study of multicentric bovine renal cell tumors. *Vet. Pathol.* 33:133-141.
- Langner C., Ratschek M., Rehak P., Schips L. & Zigeuner R. 2004. CD10 is a diagnostic and prognostic marker in renal malignancies. *Histopathology* 45:460-467.
- Gupta R., Balzer B., Picken M., Osunkoia A., Shet T., Alsabeh R., Luthringer D., Paner G.P. & Amin M.B. 2009. Diagnostic implications of transcription factor Pax 2 protein and transmembrane enzyme complex carbonic anhydrase IX immunoreactivity in adult renal epithelial neoplasms. *Am. J. Surg. Pathol.* 33:241-247.
- Henry C.J., Turnquist S.E., Smith A., Graham J.C., Thamm D.H., O'Brien M. & Clifford C.A. 1999. Primary renal tumours in cats: 19 cases (1992-1998). *J. Fel. Med. Surg.* 1:165-170.
- Lucena R.B., Rissi D.R., Kommers G.D., Pierezan F., Oliveira-Filho J.C., Macêdo J.T.S.A., Flores M.M. & Barros C.S.L. 2011. A retrospective study of 586 tumours in Brazilian cattle. *J. Comp. Pathol.* 145(1):20-24.
- Lucena R.B., Pierezan F., Kommers G.D., Irigoyen L.F., Figuera R.A. & Barros C.S.L. 2010. Doenças de bovinos no sul do Brasil: 6.706 casos. *Pesq. Vet. Bras.* 30:428-434.
- Meuten D.J., Everitt J., Inskeep W., Jacobs R.M. Peleteiro M. & Thompson K.G. 2004. *Histological Classification of Tumors of the Urinary System of Domestic Animals, Vol. 1.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, p.16-19.
- Meuten D.J. 2002. Tumors of the urinary system, p. 509-546. In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals.* 4<sup>th</sup> ed. Iowa State University Press, Ames.
- Middleton R.G. 1967. Surgery for metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 97:973-977.
- Monlux A.W., Anderson W.A. & Davis C.L. 1956. A survey of tumors occurring in cattle, sheep, and swine. *Am. J. Vet. Res.* 17:646-677.
- Newman S.J., Confer W.A. & Panciera R.J. 2007. Urinary system, p.613-691. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (Eds), *Pathologic Basis of Veterinary Disease.* 4<sup>th</sup> ed. Mosby Elsevier, St Louis, Missouri.
- Pan C.C., Chen P.C. & Chiang H. 2004. Overexpression of KIT (CD117)

- in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 121:878-883.
- Sandison A.T. & Anderson L.J. 1968. Tumors of the kidney in cattle, sheep, and pigs. *Cancer.* 21:727-742.
- Sato S., Suzuki T., Yokoyama R., Ohshima K. & Okada K. 1986. Renal cell carcinoma in a cow. *Jpn. J. Vet. Sci.* 48:1007-1010.
- Serakides R., Santos R.L., Alves V.A.F, Santos F.G. & Caldas R.A. 1999. Anatomopathological and immunohistochemical studies of metastatic renal carcinoma in a cow. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 51:19-24.
- Simsir A., Chhieng D., Wei X.J., Yee H., Waisman J. & Cangiarella J. 2005. Utility of CD10 and RCCma in the diagnosis of metastatic conventional renal-cell adenocarcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn. Cytopathol.* 33:3-7.
- Traub-Dargatz J. 1998. Urinary tract neoplasia. *Vet. Clin. North. Am., Equine Pract.* 14:495-504.
- Wise L.N., Bryan J.N., Sellon D.C., Hines M.T., Ramsay J. & Seino K. 2009. A retrospective analysis of renal carcinoma in the horse. *J. Vet. Intern. Med.* 23:913-918.
- Zhai Q.J., Ozcan A., Hamilton C., Shen S.S., Coffey D., Krishnan B. & Truong L.D. 2010. PAX-2 Expression in non-neoplastic, primary neoplastic, and metastatic neoplastic tissue: A comprehensive immunohistochemical study. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 18:323-332.
- Zincke H. & Swanson S.K. 1982. Bilateral renal cell carcinoma: Influence of synchronous and asynchronous occurrence on patient survival. *J. Urol.* 128:913-915.