

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE EM SAÚDE ANIMAL E
COLETIVA**

NEUROFIBROMA ORBITAL EM UM SUÍNO

Joanna Vargas Zillig Echenique

PORTO ALEGRE

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE EM SAÚDE ANIMAL E
COLETIVA

NEUROFIBROMA ORBITAL EM UM SUÍNO

Autor: Joanna Vargas Zillig Echenique

Trabalho de conclusão de residência apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção de título de Especialista em Patologia Animal.

Orientador: Prof. Dr. Saulo Petinatti Pavarini

PORTO ALEGRE

2021

Vargas Zillig Echenique, Joanna
Neurofibroma orbital em um suíno / Joanna Vargas
Zillig Echenique. -- 2021.
24 f.
Orientador: Saulo Petinatti Pavarini.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Residência em Área Profissional da
Saúde em Saúde Animal e Coletiva - Patologia Animal,
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. tumores de bainha de nervo. 2. pthiasis bulbi.
3. oftalmopatologia. 4. afecções palpebrais. 5.
imuno-histoquímica. I. Petinatti Pavarini, Saulo,
orient. II. Título.

RESUMO

Para a conclusão e obtenção do certificado de Residência em Saúde Animal e Coletiva pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), todos os discentes devem apresentar, como pré-requisito, um trabalho de relato de caso, relato de pesquisa ou revisão bibliográfica. O presente trabalho visa descrever os achados clínicos, macroscópios, histológicos e de imuno-histoquímica de um neurofibroma orbital em uma matriz suína. Foi remetida ao Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul uma cabeça de uma matriz suína para análise patológica. A matriz apresentava expansão acentuada das pálpebras esquerdas associada à perda de visão. Macroscopicamente observava-se marcado ectrópio com avermelhamento da mucosa conjuntival e o olho apresentou *pthiasis bulbi*. Na superfície de corte as massas eram homogêneas, de coloração castanho-claro e brilhante medindo 9 x 7 x 7 centímetros em seus maiores eixos. Microscopicamente observou-se proliferação neoplásica pobremente celular de células alongadas, não delimitadas e não encapsulada, sustentadas por matriz levemente mixoide. Entremendo o tumor havia fascículos nervosos, adipócitos e musculatura esquelética bem diferenciados. As células neoplásicas exibiam imunomarcagem para GFAP, neurofilamento, S-100, Sox-10 e vimentina no exame imuno-histoquímico, ao passo que as células tumorais forma negativas na IHQ para citoqueratina e desmina, que somente exibiu marcação ao redor de vasos e feixes musculares neoformados no interior do tumor. O neurofibroma orbital, apesar de ser comum em humanos, não tem sido descrito em suínos domésticos e deve ser considerado como diagnóstico diferencial para afecções palpebrais tumoriformes nessa espécie.

Palavras-chave: afecções palpebrais, imuno-histoquímica, neoplasia, oftalmopatologia, *pthiasis bulbi*, tumores de bainha de nervo.

ABSTRACT

In order to complete and obtain the specialist certificate in Animal and Public Health from the Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), all residents must present, as a prerequisite, a case report, research report or scientific review. This work aimed to describe clinical, gross, histological and immunohistochemical findings of an orbital neurofibroma in a sow. A sow head was submitted to Veterinary Pathology Laboratory of UFRGS. The sow presented marked expansion of left eyelids associated with blindness. Grossly, a severe ectrope with conjunctival mucosal reddening was observed associated with *pthiasis bulbi* at *ipsilateral* eye. The masses were homogeneous, light tan and shiny, measuring 9 x 7 x 7 centimeters. Microscopically, a paucicellular, non-delimited, non-encapsulated neoplastic proliferation of elongated cells was noted. It was supported by an accentuated myxoid matrix. Intermixing the tumor were well-differentiated nervous bundles, adipocytes and skeletal musculature. Neoplastic cells immunolabeled for GFAP, neurofilament, S-100, Sox-10 and vimentin, while negative for cytokeratin and desmin. Neofomed vessels were positive for cytokeratin and muscle cells for desmin. Although frequent in humans, orbital neurofibroma has not been reported in swines and should be considered as a differential diagnosis for eyelid disorders regarding this species.

Keywords: eyelid disorders, immunohistochemistry, neoplasia, ophthalmopathology, *pthiasis bulbi*, nerve sheath tumors.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Diluição, marca, clonalidade dos anticorpos utilizados na técnica de IHQ, além de, método de recuperação antigênica e controle positivo.....	15
Tabela 2. Caracterização imuno-histoquímica de um neurofibroma orbital em uma matriz suína.....	17

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 REVISÃO DE LITERATURA	9
1.1.2 ANATOMIA SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO	9
1.1.3 HISTOLOGIA DOS NERVOS.....	10
1.1.4 NEOPLASIAS, AFECCÇÕES ORBITOPALPEBRAIS E DO GLOBO OCULAR EM SUÍNOS.	10
1.1.5 TUMORES DE BAINHA DE NERVO EM ANIMAIS DOMÉSTICOS	11
1.1.6 IMUNO-HISTOQUÍMICA EM NEUROFIBROMAS E TUMORES DE BAINHA DE NERVO.....	12
1.1.6 NEUROFIBROMA EM ANIMAIS DOMÉSTICOS	13
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
2.1 SINAIS CLÍNICOS	16
2.2 LESÕES MACROSCÓPICAS	16
2.3 LESÕES HISTOLÓGICAS.....	16
2.4 IMUNO-HISTOQUÍMICA:	17
3 DISCUSSÃO	18
4 CONCLUSÕES	20
REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.2 ANATOMIA SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O sistema nervoso periférico (SNP) dos suínos é composto por nervos e gânglios que se originam do encéfalo e medula espinhal dividindo-se classicamente em nervos cranianos e espinhais (GHOSHAL *et al* 1975, GODINHO 1975). Os suínos têm 12 pares de nervos cranianos, 39 pares de nervos espinhais sendo oito cervicais, 15 pares torácicos, seis lombares e quatro sacrais. Existem variações consideráveis entre as raças, principalmente no número de pares torácicos e sacrais (GHOSHAL *et al* 1975, GODINHO 1975). Ainda entre cada região anatômica existem os plexos braquial, lombar e sacral que inervam os membros (GHOSHAL *et al* 1975). O SNP é responsável por conectar o sistema nervoso central a órgãos distantes e ao ambiente. Em sua composição básica existe uma raiz ventral de fibras eferentes (viscerais e somáticas) e uma raiz dorsal formada por fibras aferentes (sensitivas) (MCKIBBEN *et al* 1975).

Os nervos cranianos se conectam ao encéfalo, principalmente no tronco encefálico (GODINHO 1975). Os nervos espinhais cervicais são compostos por ramos dorsais que emergem através dos forames vertebrais laterais e os ramos ventrais emergem através dos forames intervertebrais. Caudalmente aos nervos cervicais existe o plexo braquial que inerva os membros torácicos compostos pelo quinto ao oitavo par cervical e primeiro nervo torácico do suíno (MCKIBBEN *et al* 1975). Os nervos torácicos variam entre 14 a 16 de acordo com as raças suínas e os ramos dorsais e ventrais deixam o canal vertebral através dos forames laterais dorsais e ventrais das vértebras torácicas correspondentes. Esses não emergem através dos forames intervertebrais. Os seis pares de nervos lombares emergem entre o sacro e a última vértebra lombar. Na região mais caudal existem o plexo lombossacral sendo formado pelos últimos nervos espinhais lombares e os primeiros nervos espinhais sacrais que se dividem para os membros pélvicos, abdômen e cavidade pélvica (GODINHO 1975). Os nervos sacrais são o que possuem menor número de pares nervosos se originando na parte caudal da medula espinhal e estendem-se até o terço cranial da segunda vértebra sacral dividindo-se nos ramos dorsais e ventrais (GODINHO 1975).

1.1.3 HISTOLOGIA DOS NERVOS

No SNP as fibras nervosas agrupam-se em feixes nervosos formando nervos. Por seu alto conteúdo de colágeno e mielina macroscopicamente são, em sua maioria, estruturas delicadas, afiladas e brancacentas. Os feixes nervosos histologicamente são divididos em epineuro, perineuro e endoneuro (HIGGINS *et al* 2016). O epineuro é a parte mais superficial do feixe nervoso e compõe o espaço entre as fibras nervosas em que se observam adipócitos, mastócitos, histiócitos, fibroblastos, vênulas e arteríolas. O perineuro compreende um tecido conjuntivo isolante composto por células mioepitelioides que repousam sobre uma lâmina basal. Já o endoneuro é a parte central do feixe nervoso onde existem os axônios que estão envoltos pela bainha de mielina produzida pelas células de Schwann (BURGER *et al* 2002).

1.1.4 NEOPLASIAS, AFECÇÕES ORBITOPALPEBRAIS E DO GLOBO OCULAR EM SUÍNOS.

As neoplasias, de um modo geral, não são comuns na espécie suína, já que esses animais não têm uma vida longa, uma vez que o sistema de criação intensivo não permite (BRUM *et al* 2015). A literatura traz como principais tumores em suínos os linfomas, nefroblastomas e melanomas (BRUM *et al* 2015). Em relação às neoplasias cutâneas também existem poucos relatos, com predomínio de papilomas e hemangiomas, especialmente na região escrotal (PEREIRA *et al* 2020).

Considerando afecções palpebrais são descritas principalmente lesões de caráter infeccioso, como a conjuntivite por *Mycoplasma hyorhinis* (RESENDE *et al* 2019). Algumas doenças bacterianas como dermatite exudativa suína e erisipela, podem afetar as pálpebras, uma vez que são doenças que afetam o tegumento (PEREIRA *et al* 2020). A doença do edema causa expansão acentuada das pálpebras de suínos, porém não é associada ao ectrópio. Esse sinal é característico dessa toxiinfecção (GYLES *et al* 2004). Ainda nesse contexto, devem-se citar as dermatites virais como dermatite vesicular e a varíola suína (PEREIRA *et al* 2020).

O globo ocular dos suínos é muito similar ao dos humanos, sendo utilizado como modelo experimental (MIDDLETON 2010). *Pthiasis bulbi* pode ser observada em suínos associada à eventos traumáticos não cirúrgicos (DUBIELZIG *et al* 2010), intoxicação por sal em suínos (HEYDARPOUR *et al* 2008) e na peste suína africana

(VESTRE 1984, MIDDLETON 2010). Por serem animais pouco cooperativos no que toca o exame oftalmológico (VESTRE 1984) são poucas as descrições de doenças óculopalpebrais acometendo essa espécie (VESTRE 1984, MIDDLETON 2010). As enfermidades mais comumente observadas nessa espécie são microftalmia/anoftalmia associada à deficiência de vitamina A durante a prenhez (VESTRE 1984, MIDDLETON 2010), catarata (MIDDLETON 2010), além de sinais oftalmológicos de doenças sistêmicas como Aujeski (HOWARTH *et al* 1968) e peste suína clássica (SAUNDERS *et al* 1958).

1.1.5 TUMORES DE BAINHA DE NERVO EM ANIMAIS DOMÉSTICOS

Os tumores de bainha de nervo são comuns em humanos e animais e podem ser observados no tegumento, plexos nervosos, gânglios e nervos espinhais (HIGGINS *et al* 2016, RODRIGUEZ *et al* 2012, ABDELLATIF *et al* 2021). Macroscopicamente, os schwannomas se apresentam como massas branco-acinzentadas, opacas, fasciculadas e encapsuladas. Os neurofibromas por sua vez são castanho-claro, brilhantes, homogêneos e não encapsulados. Em medicina humana e veterinária se classificam como neurofibroma, schwannoma (SCH), perineurioma e tumor maligno de bainha de nervo com base no padrão histológico e população predominante na proliferação celular (HIGGINS *et al* 2016). Classicamente se utiliza o termo schwannoma quando o tumor é composto exclusivamente de células de Schwann, ao passo que o neurofibroma possui todas as partes que compõe um nervo (epineuro, endoneuro e perineuro) (HIGGINS *et al* 2016, ABDELLATIF *et al* 2021). Os perineuromas são aquelas lesões compostas exclusivamente por células do perineuro e os tumores de bainha de nervo maligno seriam a contrapartida maligna de todos os tumores citados (HIGGINS *et al* 2016, ABDELLATIF *et al* 2021).

Em animais domésticos a classificação dos TBNs é controversa, pois varia de acordo com o local anatômico (KOESTNER *et al* 1999, DENNIS *et al* 2011, HIGGINS *et al* 2016). Em humanos RODRIGUEZ *et al* (2012) também encontraram controvérsias e limitações nas classificações propostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), pois muitos dos tumores apresentam mais de um padrão histológico. De acordo BOOS *et al* (2015) os TBNs em medicina veterinária podem se dividir em tumores de bainha de nervo benigno e maligno, uma vez que a histogênese dessas lesões é pouco esclarecida (KOESTNER *et al* 1999, HIGGINS *et al* 2016). Os autores

encontraram associação entre histológica e recorrência dos tumores em caninos (BOOS *et al* 2015). Outra classificação utilizada para pele e subcutâneo de caninos (DENNIS *et al* 2011) sugere que schwannomas e neurofibrossarcomas possam ser agrupados como sarcomas de tecido mole (STM). DENNIS *et al* (2011) sugerem que a similaridade do comportamento biológico desses distintos tumores os classificaria como uma entidade. Os STMs são avaliados por um sistema de graus a fim de determinar o comportamento biológico. Essa graduação leva em conta fatores como, atipia celular, necrose e número de mitoses (DENNIS *et al* 2011).

1.1.6 IMUNO-HISTOQUÍMICA EM NEUROFIBROMAS E TUMORES DE BAINHA DE NERVO

A classificação de TBNs em medicina veterinária é bem controversa, uma vez que existe variação na imunomarcção desses tumores (HIGGINS *et al* 2016), o que dificulta delinear sua histogênese (KOESTNER *et al* 1999). Os principais anticorpos de incluem anti-vimentina, anti-S100, anti-proteína fibrilar glial ácida (GFAP), anti-Sox10 e anti-neurofilamento, entre outros (BOOS *et al* 2015, HIGGINS *et al* 2016).

A vimentina é uma proteína que é encontrada exclusivamente no citoesqueleto das células mesenquimais (PERNICK 2021b). A IHQ a anti-vimentina é considerada um anticorpo de triagem (HIGGINS *et al* 2016). Os NFs em humanos e animais marcam de maneira acentuada para esse anticorpo, porém ele tem pouca especificidade uma vez que todos os TBNs também são fortemente positivos (BOOS *et al* 2015, HIGGINS *et al* 2016).

O anticorpo S100 é rotineiramente utilizado para demonstrar a origem da crista neural, apesar de suas limitações, tem sido utilizado com o SOX10 para ratificar essa origem (KARAMCHANDANI *et al* 2012). NFs e SCHs são positivos para esses imunomarcadores e sozinhos não são específicos para essas neoplasias (KARAMCHANDANI *et al* 2012, HIGGINS *et al* 2016).

A GFAP é expressa por inúmeras células do SNC, especialmente os astrócitos. Acredita-se que é responsável por manter estrutura e função do citoesqueleto dessas células (ENG *et al* 2000). Os anticorpos anti-GFAP são observados principalmente em neoplasias gliais (BOOS *et al* 2015). A imunomarcção dessa proteína em tumores de bainha de nervo ainda é controversa, uma vez que existe ampla variação associada ao local anatômico em humanos (KAWAHARA *et al.* 1988). Em

medicina veterinária BOOS *et al* (2015) observou positividade em dois casos compatíveis com neurofibroma cutâneo em caninos.

O anticorpo anti-neurofilamento é expresso por axônios em nervos e dentritos, compondo a maior parte do citoesqueleto (PERNICK 2021a). É utilizado como marcadores de neoplasias com origem na crista neural que possuam diferenciação axonal como: neurocitoma, neuroblastoma, retinoblastoma e tumores de bainha de nervo (PERNICK 2021a). A aplicação do neurofilamento em TBN é associado ao seu padrão de marcação uma vez que os NFs tem a tendência de dissecar e mimetizar nervos aos contrario dos SHC que comprimem os nervos adjacentes (ROSAI 2004).

1.1.6 NEUROFIBROMA EM ANIMAIS DOMÉSTICOS

Neurofibromas (NF) são tumores benignos e infiltrativos de nervos que podem ocorrer como massas solitárias ou múltiplas. Essas neoplasias são pobremente celulares e compostas por uma população celular mista, uma vez que compreendem uma, proliferação desordenada dos componentes do epineuro, perineuro, endoneuro (HIGGINS *et al* 2016, ABDELLATIF *et al* 2021). Macroscopicamente pode apresentar coloração marrom acinzentada homogênea, brilhante e com consistência liso-gelatinosa com ausência de cápsula (ABDELLATIF *et al* 2021). Em geral os NFs têm o comportamento benigno em humanos, porém cerca de 5-7% dos casos podem sofrer malignização (HIGGINS *et al* 2016, ABDELLATIF *et al* 2021). De acordo com a Organização Mundial da Saúde essa neoplasia pode ser classificada em três categorias de acordo com a sua apresentação macroscópica. Os neurofibromas focais, que são massas solitárias bem circunscritas; o plexiforme, que são compostos por lesões multinodulares intraneurais com pequenos fascículos distendidos e o difuso que não formam nódulos (OSTENDORF *et al* 2015).

Em humanos os NFs são relacionados com uma síndrome comumente dividida em neurofibromatose tipo 1 (NF-1) e neurofibromatose do tipo 2 (NF-2). A NF-1 é uma doença hereditária autossômica dominante (FRIEDMAN 1999) e apresenta neurofibromas multifocais na derme, subcutâneo e nervos da face, pálpebras, cabeça e membros (ABDELLATIF *et al* 2021). Já a NF-2, é considerada uma doença rara e são caracterizadas por schwannomas auriculares bilaterais, meningiomas e gliomas cerebrais (EVANS 2009, ABDELLATIF *et al* 2021).

Apesar de incomuns, neurofibromas já foram descritos como massas subcutâneas em caninos, felinos e equinos (MORVAN *et al* 2004, SCHÖNIGER *et al* 2009, HIGGINS *et al* 2016), em raízes de plexos nervosos em bovinos (DAMMANN *et al* 2020) e massa orbital em uma ave (SCHÖNIGER *et al* 2009). Em suínos, o NF foi descrito em forma de surto em uma fazenda comercial na França caracterizada por lesões brancacentas, macias e multifocais no subcutâneo disseminados no corpo dos animais. Não foram encontrados genes ou agentes que pudessem justificar o grande número de casos em um curto espaço de tempo (MORVAN *et al* 2004). O objetivo deste trabalho é descrever os achados clínicos, macroscópicos, histológicos e imuno-histoquímicos em um caso de neurofibroma orbital em uma matriz suína de criação comercial.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Uma cabeça de um suíno, fêmea, adulta, de lote comercial, com aproximadamente cinco anos de idade, foi enviada para descarte em um abatedouro de Anta Gorda, Rio Grande do Sul. A Secretaria Estadual de Inspeção Sanitária do município de Anta Gorda submeteu a amostra ao Setor de Patologia Veterinária da UFRGS para avaliação. O histórico foi solicitado junto ao veterinário responsável pelo caso e fragmentos da massa, pálpebras, cérebro, linfonodos mandibulares, pele e músculo esquelético foram fixados em solução de formalina a 10% e processados rotineiramente para histologia, corados com hematoxilina e eosina (H&E) e avaliados em microscopia óptica de luz. Adicionalmente, foi realizada a técnica de imunohistoquímica (IHQ) utilizando os anticorpos: citoqueratina, desmina, GFAP, neurofilamento, Sox-10, S-100 e vimentina. Para a revelação destes foi utilizado o cromógeno AEC Romulin (BioCare®). A diluição, marca, clonalidade e recuperação antigênica dos anticorpos utilizados estão sumarizadas na tabela 1.

Tabela 1. Diluição, marca, clonalidade dos anticorpos utilizados na técnica de IHQ, além de, método de recuperação antigênica e controle positivo.

Anticorpo/Clonalidade/ Marca	Diluição/Recuperação antigênica	Controle positivo
Pancitoqueratina AE1/AE3 Dako®	Pronto para uso; tampão citrato pH6,0 a 96° por 40 min	Pele canino
Desmina D33, Dako®	1:300; Tris EDTA pH 90 2 ciclos de cinco min. no micro-ondas	ID* felino
Proteína fibrilar glial (GFAP), policlonal de coelho, Dako®.	1:200; Tris EDTA pH 9.0 a 100°C por 10 min	Cérebro felino
Neurofilamento, 2F11, monoclonal, Dako®.	1:600; Tripsina 0.1% e tampão citrato pH 6.0 por 10 min a 37°	Cérebro camundongo
S-100, policlonal, Dako®	Pronto para uso; tampão citrato pH6,0 a 100° por 20 min	Melanoma canino
SOX-10, policlonal, Dako®.	1:200, tripsina 0.1% e tampão citrato pH 6.0 a 37°C por 10 min	GI**. mamária camundongo
Vimentina, V9, Zymed®	1:200, tampão citrato pH 6.0 a 96°C por 20 min	Fibrossarcoma felino

*Intestino delgado. ** Glândula

2.1 SINAIS CLÍNICOS

Uma fêmea suína foi encaminhada para abate originada de uma fazenda comercial situada no município de Anta Gorda, Rio Grande do Sul, Brasil. O proprietário relatou que o suíno apresentava um pequeno nódulo na pálpebra esquerda inferior desde que foi adquirido com aproximadamente seis meses de idade. Durante sua permanência na propriedade não foram observados problemas produtivos e reprodutivos na fêmea, porém, o proprietário notou que o nódulo aumentou lentamente durante os últimos cinco anos e expandiu ambas as pálpebras esquerdas obliterando o espaço orbital e comprimindo o globo ocular. O proprietário relata ainda que não observou lesões similares em nenhuma leitegada. No exame *ante-mortem* a fêmea estava ativa, normotérmica, porém apresentando cegueira no olho esquerdo. Como não havia indícios de doenças infecciosas e a lesão estava restrita a região ocular, o suíno foi submetido ao abate.

2.2 LESÕES MACROSCÓPICAS

As pálpebras esquerdas apresentavam ectrópio severo, caracterizado por expansão da pálpebra com exposição da conjuntiva que apresentava coloração vermelho-arroxeadada medindo 9 x 7 x 7 cm em seus maiores eixos. A córnea do olho esquerdo estava opaca e aderida à conjuntiva palpebral. Adjacente à órbita havia nódulos multifocais semelhantes medindo entre três e cinco centímetros de diâmetro. As massas eram expansivas, não encapsuladas e macias. Na superfície de corte eram homogêneas, de coloração castanho-claro e brilhante. O olho esquerdo acentuadamente diminuído (atrofiado), com a esclera firme ao corte, associado à ausência de cristalino e humor vítreo (*pthiasis bulbi*). Na inspeção da amostra não foram observados linfonodos aumentados e/ou lesões sugestivas de metástase.

2.3 LESÕES HISTOLÓGICAS

Na pálpebra observou-se proliferação neoplásica pobremente celular de células alongadas, não delimitada e não encapsulada. As células estavam dispostas de maneira frouxa e sustentadas por matriz mixoide e raramente por uma matriz colagenosa. Entremeando o tumor, havia ocasionais fascículos nervosos, adipócitos e musculatura esquelética, ambos bem diferenciados. As células eram fusiformes a estreladas, com citoplasma escasso, eosinofílico e bordos citoplasmáticos indistintos. Os

núcleos eram alongados a ovais, com cromatina pontilhada e nucléolos inconspícuos. As células exibiam discreta anisocitose e anisocariose, com raras figuras de mitose por campo de maior aumento. Em meio ao tumor observou-se ainda, uma área focal de malignização tumoral, caracterizadas por adensamento celular com acentuado pleomorfismo, células multinucleadas, macrocariose, mitoses aberrantes, emperipolese de linfócitos por células neoplásicas, associado à hemorragia intratumoral e infiltrado discreto de linfócitos focalmente extenso.

No epitélio da mucosa conjuntival, observou-se formação de *rete pegs*, associado a infiltrado inflamatório difuso moderado de linfócitos, macrófagos e raros eosinófilos, além de trombose multifocal discreta. O olho esquerdo apresentou colapso da arquitetura do globo ocular, associado à extensa fibrose da esclera e córnea. As câmaras oculares estavam acentuadamente diminuídas de tamanho e colapsadas. A córnea estava espessada, com áreas difusas de moderada fibrose e neovascularização. Ainda notava-se acantose multifocal moderada da córnea e encarquilhamento da membrana de Descemet. A íris apresentou proliferação difusa moderada de tecido conjuntivo fibroso e estava aderida na córnea (sinéquia anterior) associado a colapso do ângulo iridocorneal. Na porção posterior do globo ocular havia perda de todas as camadas da retina e substituição por tecido cicatricial.

2.4 IMUNO-HISTOQUÍMICA:

Na tabela 2 estão expressos os resultados da técnica de imuno-histoquímica.

Tabela 2. Caracterização imuno-histoquímica de um neurofibroma orbital em uma matriz suína.

Anticorpo	Características da marcação celular
Citoqueratina	Negativo.
Desmina	Marcação intracitoplasmática em células musculares neoformadas e ao redor de vasos no interior do tumor.
GFAP	Marcação citoplasmática multifocal de células neoplásicas
Neurofilamento	Marcação multifocal moderada nos prolongamentos das células neoplásicas.
SOX-10	Marcação nuclear difusa acentuada em células neoplásicas.
S-100	Marcação difusa acentuada no citoplasma e núcleo das células neoplásicas.
Vimentina	Marcação citoplasmáticas multifocal acentuada em células neoplásicas.

3 DISCUSSÃO

Com base nos achados clínicos, macroscópicos, histológicos e imuno-histoquímicos foi possível concluir o diagnóstico de neurofibroma orbital em um suíno. Em suínos essa neoplasia foi descrita em forma de surto em animais de recria e terminação (MORVAN *et al* 2004) e os sinais clínicos variam de acordo com a localização e o tamanho da lesão, mas geralmente não apresentam prejuízos aos animais acometidos (MORVAN *et al.* 2004, DAMMANN *et al.* 2020). O suíno do presente estudo conviveu por um longo período com o tumor sem causar nenhum prejuízo, entretanto nos últimos meses houve a perda de visão associada à atrofia compressiva do globo ocular assim como descrito em humanos (CHAUDHRY *et al.* 2012).

NFs orbitofaciais são comuns em humanos (CHAUDHRY *et al.* 2012, ANTÔNIO *et al.* 2013, ABDELLATIF *et al.* 2021), e em animais há descrições em aves e bovinos, e no conhecimento dos autores esse é o primeiro caso de NF orbital em um suíno. Nesse relato, houve desfiguração da face do suíno como é comumente relatado em humanos com neurofibromas orbitofaciais (CHAUDRY *et al.* 2020). Outras lesões similares a NF orbitofacial em humanos observadas nesse caso foram aumento de volume das pálpebras, ptose palpebral e perda de visão associada à atrofia do globo ocular secundária a expansão do tumor (CHAUDRY *et al.* 2020). Em seres humanos essa neoplasia está ligada a uma mutação autossômica dominante causando a neurofibromatose (FRIEDMAN *et al* 1999). Em suínos essa doença ocorreu em forma de surto em uma fazenda de recria e terminação na França, mas não foi possível determinar uma etiologia/causa para o desenvolvimento dessas lesões (MORVAN *et al.* 2004). No presente caso apenas um animal do lote foi acometido e não se reportou leitegadas com lesões semelhantes, o que afasta a possibilidade de um fundo genético.

O principal diagnóstico diferencial de NFs orbitofacial em humanos são os tumores de bainha de nervo (TBN) (ABDELLATIF *et al* 2021). Enquanto os TBN se apresentam macroscopicamente como massas ao redor de nervos branco-acinzentadas e firmes (ABDELLATIF 2021), os neurofibromas geralmente são castanho-claro, homogêneos, brilhantes e não encapsulado (ABDELLATIF *et al* 2021) semelhante ao presente caso.

Os achados microscópicos foram compatíveis com o descrito na literatura para humanos se apresentando pobremente celular, o que é característico de NFs (SARTIN *et al.* 1994, ABDELLATIF *et al* 2021). Além da demonstração em várias

seções histológicas de todos os componentes do feixe nervoso. No presente caso ele diferia do que é observado em animais, onde a lesão se apresenta de maneira mais moderadamente celular e com discreta à moderada matriz mixoide (SCHÖNIGER *et al* 2009, HIGGINS *et al.* 2016). Ao contrário do que é observado em humanos (ABDELLATIF *et al* 2021) nesse caso não havia infiltrado de mastócitos.

Os NFs devem ser diferenciados, principalmente dos schwannomas (SCH), perineuromas, mixomas e tumores de malignos de bainha de nervo (HIGGINS *et al.* 2016). Os SCHs são marcadamente mais celulares e formam padrões em paliçada (Antoni A) e alguns possuem estroma pobremente celular (Antoni B) (HIGGINS *et al.* 2016). Ambas as neoplasias são derivadas da crista neural e são S-100 positivas, porém no SCHs não se observa proliferação de feixes musculares, como observado no presente estudo.

Em animais os NFs têm uma tendência a serem GFAP negativos (HIGGINS *et al.* 2016), porém existe descrição de dois casos suspeitos de NF em caninos em que houve marcação positiva (BOOS *et al* 201). Em humanos essa imunomarcação é variável e depende do local anatômico do tumor (KAWAHARA *et al.* 1988, SCHABERG *et al.* 2015). Nessa matriz suína a marcação foi positiva para GFAP bem como para outros marcadores neurais e de crista neural como neurofilamento, S-100, Sox-10 e vimentina. Esse fato pode ser explicado pelo fato de que os NFs são compostos por epineuro, perineuro e endoneuro formados por várias linhagens celulares majoritariamente por células de origem neural e mesenquimal (HIGGINS *et al.* 2016, ABDELLATIF *et al* 2021).

Os mixomas/mixossarcomas são neoplasias de tecido conjuntivo primitivo se assemelham muito macroscopicamente aos NF (HENDRICK 2016). No presente caso essa foi uma das suspeitas devido ao aspecto macroscópico, porém foi possível excluir esse diagnóstico uma vez que mixomas/mixossarcomas não são positivos para GFAP, neurofilamento, S100 e Sox10 (HENDRICK. 2016).

Observou-se ainda, uma área focalmente extensa de malignização no tumor, o que é característica presente em 1-5% dos NF em humanos portadores da neurofibromatose tipo 1 (CHAUNDRY *et al.* 2012, ANTONIO *et al.* 2013, ABDELLATIF *et al* 2021). Esse achado reforça o diagnóstico de NF, uma vez que schwannomas e outros tumores de bainha de nervo raramente sofrem alterações malignas (HIGGINS *et al.* 2016).

4 CONCLUSÕES

Neurofibroma orbital pode ocorrer em suínos e apresenta similaridades com neurofibroma orbitofacial em humanos, principalmente em relação à localização, aspecto macroscópico, histológico e marcações imunohistoquímicas. Essa neoplasia, apesar de incomum, deve ser incluída nos diagnósticos diferenciais de afecções orbitais para a espécie.

REFERÊNCIAS

ABDELLATIF E. *et al.* Neurofibroma-general. Pathology Outlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissueneurofibroma.html>. Acessado 1º de fevereiro 2021.

ABDELLATIF E. Schwannoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissueschwannoma.html>. Acessado 10 de fevereiro 2021.

ANTÔNIO J.R. *et al.* Neurofibromatosis: chronological history and current issues. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v.88, n.3, p 329-43. 2013.

BRUM J.S. *et al.* Neoplasia in swine: 37 cases. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.35, n.6, p 541-546. 2015.

BURGER P.C. *et al.* **Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings**, 4th ed. Churchill Livingstone, New York. p 581–582. 2002.

FRIEDMAN J. *et al.* eds. **Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis**. 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.

GYLES C.L. *et al.* eds, **Infectious diseases of livestock**, 2nd edition, vol. 3, Oxford University Press. p 1560-1577. 2004.

CHAUDHRY I.A. *et al.* Orbitofacial neurofibromatosis: clinical characteristics and treatment outcome. **Eye**. v.26, n.4, p 583-92. 2012.

DAMMANN I. *et al.* Unexpected high frequency of neurofibroma in the celiac ganglion of German cattle. **Veterinary research**. v.51, n.1, p.1-3. 2020.

DENNIS M. M. *et al.* Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. **Veterinary Pathology**. v.48, n.1, p 73-84. 2011.

DUBIELZIG R.R. *et al.* Non-surgical trauma. In: *Ibid.* (Eds) **Veterinary Ocular Pathology: a comparative review**. Elsevier, Edinburgh. p 81-114. 2010.

ENG L.F. *et al.* Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000). **Neurochemical research**. v.25 n.9. p 1439-51. 2000.

EVANS D.R. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. **Orphanet journal of rare diseases**. v.1, p 4-16.2009.

GHOSHAL N.G. *et al.* Porcine nervous system: spinal nerves. In: Getty R, ed. **Sisson and Grossman's The Anatomy of the Domestic Animals**. Vol 2. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders. cap 43, p 1383-1396. 1975.

GODINHO H.P. Porcine nervous system: cranial nerves. In: Getty R, ed. **Sisson and Grossman's The Anatomy of the Domestic Animals**. Vol 2. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders p 1370-1382. 1975.

HENDRICK M. J. Mesenchymal tumors of the skin and soft tissues. **Tumors in domestic animals**. Cap 5, p 142-175. 2016.

HEYDARPOUR F. *et al.* Salt poisoning blindness in wistar rat, rabbit, and pig. **Toxicological & Environmental Chemistry**. v.90 n.5 p 1035–1042. 2008.

HIGGINS R.J. *et al.* Tumors of the nervous system. **Tumors in domestic animals**. Cap 19, p 834-891. 2016.

HOWARTH J.A. *et al.* An enzootic of pseudorabies in swine in California. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.1, n.152, p 1114-1118. 1968.

KARAMCHANDANI J.R. *et al.* Sox10 and S100 in the diagnosis of soft-tissue neoplasms. **Applied immunohistochemistry & molecular morphology**. v.1, n.20. p 445-50. 2012.

KOESTNER A. *et al* Tumors of the peripheral nervous system. **Histological Classification of Tumors of the Nervous System in Domestic Animals**. v. 5, p 36–38. 1999.

MCKIBBEN J.S. *et al* Porcine nervous system: autonomies. In: **Getty R, ed. Sisson and Grossman's The Anatomy of the Domestic Animals**. Vol 2. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders. p 1397-1408. 1975.

MIDDLETON S. Porcine ophthalmology. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v.26 n.3, p 557-572. 2010.

MORVAN H. *et al*. Neurofibromatose chez le porc: un nouveau syndrome. **Bulletin de l'Académie vétérinaire de France**. 2004.

OSTENDORF A. P *et al*. Neurofibromatoses. In **Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease**. Cap 79, p 921-933. 2015.

PEREIRA P.R. *et al*. Doenças primárias da pele e manifestações cutâneas de doenças sistêmicas em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.40, n.8, p 579-88, 2020.

PERNICK a N. Neurofilament. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsneurofilament.html>. Acesso 7 de março 2021.

PERNICK b N. Vimentin. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsvimentin.html>. Acesso 7 de março 2021.

RESENDE T. P. *et al*. Swine conjunctivitis outbreaks associated with *Mycoplasma hyorhinis*. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. v.31, n.5, p 766-769. 2019.

RODRIGUEZ F.J. *et al.* Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. **Acta neuropathologica**. v.1, n.123, p 295-319. 2012.

ROSAI J. Soft tissues. Ed. **Rosai and Ackerman's Surgical Pathology**. v.2. 9th ed. p 2105-2232. 2004.

SARTIN E. A. *et al.* Characterization of naturally occurring cutaneous neurofibromatosis in Holstein cattle. A disorder resembling neurofibromatosis type 1 in humans. **The American journal of pathology**. v.145, n. 5, p 1168. 1994.

SAUNDERS L.Z. *et al.* The intraocular lesions of hog cholera. **Journal of Comparative Pathology and Therapeutics**,v. 68, p 375-429. 1958.

SCHÖNIGER S. *et al.* Localized, plexiform, diffuse, and other variants of neurofibroma in 12 dogs, 2 horses, and a chicken. **Veterinary Pathology**. v.46, n.5, p 904-15. 2009.

VESTRE W. A. Porcine Ophthalmology. **Veterinary Clinics of North America: Large Animal Practice**. v.6, n.3, p 667–676.1984.