

## Marcadores imuno-histoquímicos no diagnóstico de tumor venéreo transmissível canino (TVTc): revisão bibliográfica

André Luiz de Moura Junqueira<sup>1</sup>, Ayisa Rodrigues de Oliveira<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Escola de Veterinária - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – \*Contato: andrelmjunqueira2@gmail.com

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária – Escola de Veterinária - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

### INTRODUÇÃO

O tumor venéreo transmissível canino (TVTc) é uma neoplasia transmitida por implantação durante a interação física entre cães. Geralmente está associada com o contato durante a relação sexual ou durante o comportamento social, como lamber, cheirar e morder. Nessas interações a genitália ou, menos comumente, as regiões oral, nasal e outras porções da pele ou mucosa servem como sítio de implantação para a neoplasia [1-5]. O TVTc tem distribuição mundial, ocorrendo principalmente em regiões com alta prevalência de animais errantes, acometendo cães de ambos os sexos e de todas as idades, predominando em animais jovens sexualmente ativos [4-9]. A neoplasia tem apresentação variada, normalmente caracterizada por um ou múltiplos nódulos em mucosa ou pele com crescimento exófito, superfície irregular e rugosa, intensamente vascularizado e friável, geralmente ulcerado e de tamanhos variados. Na análise citológica, as células características do TVTc exibem núcleos redondos excêntricos com padrões de cromatina granular uniforme, podendo apresentar nucléolos e frequentemente vacúolos citoplasmáticos claros e distintos em quantidade variável [1]. Na histologia, o TVTc é categorizado como uma neoplasia de células redondas distribuídas em manto e cordões, com alta taxa mitótica, com padrão morfológico semelhante a outros tumores de células redondas da pele, como histiocitoma, linfoma e mastocitoma [3,7], representando um desafio no diagnóstico histopatológico. Portanto, o diagnóstico definitivo depende da análise clínica em conjunto com exames citopatológico, histopatológico e, quando possível, imuno-histoquímico [2,11].

### MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão não sistemática de relatos de casos, de estudos retrospectivos e de projetos de pesquisa realizados entre 2013 e 2023, publicados em bases de periódicos científicos online (SciELO, PubMed e PubVet). Foram utilizados como palavras-chaves: TVT; imuno-histoquímica; neoplasia; células redondas; marcadores; e cão. As palavras-chaves foram buscadas tanto em português, quanto em inglês.

### RESUMO DE TEMA

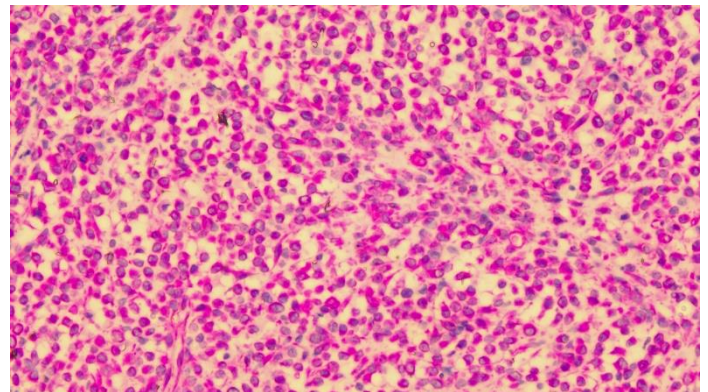
O TVTc apresenta características de uma neoplasia indiferenciada composta por células redondas e na rotina é comumente diagnosticado por avaliação citológica, porém em determinados casos, o diagnóstico pode ser dificultado dependendo do grau de indiferenciação do tumor. A origem histológica deste tumor ainda está sob investigação, visando melhorar o entendimento dos mecanismos associados à sua estratificação e agressividade [2,5]. Assim, a imuno-histoquímica (IHQ) torna-se uma importante ferramenta tanto como diagnóstico, quanto como técnica para o estudo e a caracterização do TVTc. Durante a revisão, foram observados cerca de cinco marcadores imuno-histoquímicos utilizados e registrados na literatura, e que foram listados na Tabela 1, sendo eles: Vimentina; Lisozima; Alfa-1-antitripsina (A1AT); Proteína ácida fibrilar glial (GFAP); CD45.

**Tabela 1:** Imunomarcadores registrados na literatura (Fonte Autoral).

Imunomarcador	Células alvo	Referências
Vimentina	Células mesenquimais	[1,5,7]
Lisozima	Macrófagos, monócitos e neutrófilos	[1,5,7]
Alfa-1-antitripsina (A1AT)	Monócitos, macrófagos, enterócitos do intestino delgado e células epiteliais brônquicas	[1,5, 7]

Proteína ácida fibrilar glial (GFAP)	Astrócitos	[1]
CD45	Granulócitos, linfócitos, eosinófilos, basófilos, monócitos, macrófagos mastócitos e plasmócitos	[19]

A **vimentina** apresenta diversas funções na manutenção do organismo, sendo alguns deles: proliferação, diferenciação e migração celulares; remodelação de tecidos; regulação das funções vasculares, renais e metabólicas; entre outras [13, 14]. Normalmente, células mesenquimais são responsáveis por sua expressão, incluindo fibroblastos, condrócitos, macrófagos e células endoteliais; sendo assim, indicador sensível e específico da origem ou diferenciação dessas células [15]. Na oncologia, a expressão de vimentina já foi identificada em vários tipos neoplásicos, sendo um marcador tradicional de neoplasias mesenquimais, tais como TVTc, fibrossarcomas, melanomas, hemangiossarcomas, mastocitomas, leiomiossarcomas e lipossarcomas. [1,5]. Dessa forma, sua marcação é normalmente utilizada na rotina diagnóstica e na caracterização de tumores.



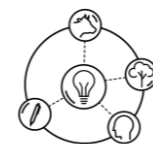
**Figura 1:** Marcação difusa em magenta da expressão de vimentina citoplasmática. 400X. (Fonte Autoral).

A **enzima intracelular muramidase**, ou **lisozima**, é uma enzima hidrolase glicosídica associada com o sistema imune e com a atuação das células de defesa. Sua expressão já foi documentada em células mielóides e monocíticas, em leucócitos e em doenças mieloproliferativas, além de monoblastos leucêmicos pouco diferenciados [16]. O uso de anti-lisozima na IHQ possibilita a marcação de neoplasias originadas de células do sistema imune, como histiocitomas e possivelmente o TVTc [1, 5, 7].

A **alfa-1-antitripsina - A1AT** é um membro da superfamília de proteínas serpinas. Ela desempenha um papel na manutenção celular, sendo produzidas e secretadas por células originárias do epitélio endodérmico, principalmente hepatócitos e células do sistema imune [17]. A A1AT tem sido reconhecida como um marcador valioso para identificar de neoplasias histiocitárias benignas e malignas. É importante ressaltar que este antígeno não é expresso por outras células mesenquimais e a literatura aborda o uso da marcação para A1AT também uma ferramenta diagnóstica para TVTc [1,5,7].

A **proteína ácida fibrilar glial - GFAP** é tipicamente expressa em astrócitos, maduros e em desenvolvimento, bem como em células ependimárias e glia radial durante o desenvolvimento cerebral; sendo frequentemente utilizado como marcador na neuro-oncologia [18]. Marcação imuno-histoquímica para GFAP já observada em um caso de TVTc, relatado por Ganguly et al. (2013), mas seu uso como diagnóstico não foi avaliado no trabalho.

# XIII Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente



O antígeno **CD45**, é uma proteína normalmente encontrado em leucócitos e compreende a uma família de cinco ou mais glicoproteínas de alto peso molecular encontradas na superfície da maioria dos leucócitos humanos, incluindo linfócitos, monócitos e eosinófilos [19]. Em 2012, Araújo et al. caracterizou a histomorfologia e imuno-hisquímica de 172 tumores cutâneos de células redondas em cães, e foi observado que o único caso confirmado de TVTc apresentou marcação para CD45, porém essa marcação não foi considerada como valor diagnóstico.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o diagnóstico seja simplificado pela técnica citológica, sua apresentação clínica pode ser variada e, assim, o diagnóstico definitivo muitas vezes requer uma abordagem integrada. A análise dos imunomarcadores no contexto do TVTc revela sua importância como ferramenta diagnóstica e de caracterização da neoplasia. A expressão de marcadores como vimentina, lisozima e alfa-1-antitripsina (A1AT) oferece informações importantes para entender melhor a origem histológica do tumor e seus mecanismos associados à agressividade e a diferenciação do tumor. A observação da expressão desses marcadores em estudos anteriores em neoplasias histiocíticas reforça a hipótese de que a origem celular do TVTc possa estar relacionada à linhagem histiocítica, porém essa suposição requer investigações adicionais para uma compreensão mais completa desse aspecto. Assim, a aplicação da imunohistoquímica não apenas facilita o diagnóstico do TVTc, mas também contribui para uma compreensão mais profunda de sua histogênese e comportamento biológico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ganguly, B., Das, U., & Das, A. K. (2013). Canine transmissible venereal tumour: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(1), 1–12. doi:10.1111/vco.12060
- Lima, C. R. de O., Rabelo, R. E., Vulcani, V. A. S., Furtado, A. P., Helrigel, P. A., Brito, L. A. B., & Moura, V. M. B. D. de. (2013). Padrões morfológicos e critérios de malignidade do tumor venéreo transmissível aos exames citopatológico e histopatológico. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 50(3), 238. doi:10.11606/issn.1678-4456.v50i3p238-246
- Kommenou, A. T.; Thomas, A. L. N.; Kyriazis, A. P.; Poutahidis, T.; Papazoglou, L. G. (2015). Ocular manifestations of canine transmissible venereal tumour: a retrospective study of 25 cases in Greece. *Veterinary Record*, 176(20), 523–523. doi:10.1136/vr.102968
- Araujo, D. C. C., Antonioli, T., Costa, T. S., de Carvalho, J. R. G., Laguna, A. G. V., Ramadilha, R. H. R., & Fernandes, J. I. (2016). Occurrence and location of Transmissible Venereal Tumors in Dogs seen at the Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro Veterinary Hospital: Oncology Sector between 2010 and 2014. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 38(3), 277–280. Retrieved from <https://bjvm.org.br/BJVM/article/view/115>
- Flórez, Luis M.M.; Ballester, Haline F.; Duzanski, Anderson P.; Bersano, Paulo R.O.; Lima, João F.; Cruz, Fernanda L.; Mota, Ligia S.; Rocha, Noeme S. (2016). Immunocytochemical characterization of primary cell culture in canine transmissible venereal tumor. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 36(9), 844–850. doi:10.1590/s0100-736x2016000900009
- Murchison, E. P.; Wedge, D. C.; Alexandrov, L. B.; Fu, B.; Martincorena, I.; Ning, Z.; Tubio, J. M. C.; Werner, E. I.; Allen, J.; De Nardi, A. B.; Donelan, E. M.; Marino, G.; Fassati, A.; Campbell, P. J.; Yang, F.; Burt, A.; Weiss, R. A.; Stratton, M. R. (2014). Transmissible Dog Cancer Genome Reveals the Origin and History of an Ancient Cell Lineage. *Science*, 343(6169), 437–440. doi:10.1126/science.1247167
- Birhan, Girma & Chanie, Mersha. (2015). A Review on Canine Transmissible Venereal Tumor: from Morphologic to Biochemical and Molecular Diagnosis. *10.5829/idosi.ajad.2015.4.3.95245*.
- Ostrander, E. A., Davis, B. W., & Ostrander, G. K. (2016). Transmissible Tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends in genetics: TIG*, 32(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.10.001>
- Costa, Thiago & Paiva, Felipe & Manier, Bruna & Araújo, Dayane & Ribeiro, Gabriel & Fernandes, Julio. (2023). Epidemiological, clinical, and therapeutic aspects of canine transmissible venereal tumor in Rio de Janeiro, Brazil (2015-2020). *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 43. 10.1590/1678-5150-pvb-7189
- Birhan, Girma & Chanie, Mersha. (2015). A Review on Canine Transmissible Venereal Tumor: from Morphologic to Biochemical and Molecular Diagnosis. *10.5829/idosi.ajad.2015.4.3.95245*.
- UÇAR, M. Transmissible Venereal Tumor: A Review. *Kocatepe Veterinary Journal*, v. 9, p. 230-235, 2016
- Mendelsohn, G., Eggleston, J. C., & Mann, R. B. (1980). Relationship of lysozyme (muramidase) to histiocytic differentiation in malignant histiocytosis: an immunohistochemical study. *Cancer*, 45(2), 273–279. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800115\)45:2<273::aid-cnrcr2820450212>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800115)45:2<273::aid-cnrcr2820450212>3.0.co;2-j)
- Kuburich, N. A., den Hollander, P., Pietz, J. T., & Mani, S. A. (2022). Vimentin and cytokeratin: Good alone, bad together. *Seminars in cancer biology*, 86(Pt 3), 816–826. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.12.006>
- Ridge, K. M., Eriksson, J. E., Pekny, M., & Goldman, R. D. (2022). Roles of vimentin in health and disease. *Genes & development*, 36(7-8), 391–407. <https://doi.org/10.1101/gad.349358.122>
- Yin, S., Chen, F. F., & Yang, G. F. (2018). Vimentin immunohistochemical expression as a prognostic factor in gastric cancer: A meta-analysis. *Pathology, research and practice*, 214(9), 1376–1380. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.07.014>
- Mendelsohn, G., Eggleston, J. C., & Mann, R. B. (1980). Relationship of lysozyme (muramidase) to histiocytic differentiation in malignant histiocytosis: an immunohistochemical study. *Cancer*, 45(2), 273–279. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800115\)45:2<273::aid-cnrcr2820450212>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800115)45:2<273::aid-cnrcr2820450212>3.0.co;2-j)
- Wu, D. M., Liu, T., Deng, S. H., Han, R., Zhang, T., Li, J., & Xu, Y. (2020). Alpha-1 Antitrypsin Induces Epithelial-to-Mesenchymal Transition, Endothelial-to-Mesenchymal Transition, and Drug Resistance in Lung Cancer Cells. *OncoTargets and therapy*, 13, 3751–3763. <https://doi.org/10.2147/OTT.S242579>
- Goyal, R., Mathur, S. K., Gupta, S., Goyal, R., Kumar, S., Batra, A., Hasiija, S., & Sen, R. (2015). 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. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.168426>
- Tan, Elysia M S; Itinteang, Tinte; Chudakova, Daria A; Dunne, Jonathan C; Marsh, Reginald; Brasch, Helen D; Davis, Paul F; Tan, Swee T (2015). Characterisation of lymphocyte subpopulations in infantile haemangioma. *Journal of Clinical Pathology*, 68(10), 812–818. doi:10.1136/jclinpath-2015-203073

APOIO:

