

Tumores em bovinos encontrados em abatedouros frigoríficos¹

Bianca Tessele² e Claudio S.L. Barros^{3*}

ABSTRACT.- Tessele B. & Barros C.S.L. 2016. [Tumors found in cattle from slaughterhouses.] Tumores em bovinos encontrados em abatedouros frigoríficos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 36(3):145-160. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: claudioslbarros@uol.com.br

In a survey for lesions in cattle in abattoirs from January 2011 to July 2014, 544 lesions were found, of which 65 were neoplasms. Forty two percent of those were of mesenchymal origin; 37% were epithelial; 14,5% were neural crest derivatives; 5% were sex chord derived tumors and 1.5 was from the peripheral nervous system. The most common tumor found was lymphoma (28% of all tumors), most of them as part of the enzootic leukosis complex. Squamous cell carcinoma was the second most frequent tumor (15% of all tumors). Consideration is made on the frequency of these tumors and the importance of the differential diagnosis at gross examination at the slaughterhouse among them and other important lesions, including tuberculous granulomatous lesions. There was a significance occurrence (13% of all tumors) of the adrenal tumor, pheochromocytoma. Papillomatosis represented only 3% of all tumors; as those are common benign tumors in cattle; their low numbers in this review could be explained by the fact that these are not tumors usually detected in the postmortem examination (after the hide was stripped from the carcass) which was mostly the case of this study, but rather by antemortem inspection. Less common tumors found (each accounting for 1.5 to 3% of all tumors) included granulosa cell tumor, gastrointestinal stromal tumor, hemangiosarcoma, hepatic tumors, interdigital fibroma, lipoma, liposarcoma, mammary adenocarcinoma, melanocytic tumors, mesothelioma, mixed apocrine adenocarcinoma of the tail, neurofibroma, renal cell carcinoma, primary pulmonary tumors, uterine adenocarcinoma, and uterine leiomyoma. It is intended that the results of this survey would be helpful in the identification of lesions at in the official meat inspection at the slaughterhouses.

INDEX TERMS: Diseases of cattle, neoplasia, slaughterhouse survey

RESUMO.- Numa pesquisa em abatedouros a procura de lesões em bovinos, realizada de janeiro de 2011 a julho de 2014, 544 foram encontradas, das quais 65 eram neoplasmas. Quarenta e dois por cento desses tumores eram de origem mesenquimal; 37% eram epiteliais; 14,5% eram derivados da crista neural; 5% eram tumores do cordão sexual;

e 1,5 eram tumores originários do sistema nervoso periférico. O tumor mais frequentemente encontrado foi o linfoma (28% de todos os tumores), a maioria dos casos como parte do complexo leucose bovina enzoótica. O carcinoma de células escamosas foi o segundo tumor mais frequente (15% de todos os tumores). É chamada a atenção para a frequência desses tumores e para a sua importância no diagnóstico diferencial no abatedouro frigorífico entre eles e outras lesões importantes, incluindo as lesões granulomatosas da tuberculose. Houve uma ocorrência significativa do feocromocitoma adrenal (13% de todos os tumores). Papilomatose representou apenas 3% de todos os tumores. Como papilomas são comuns em bovinos, seu baixo número nesse estudo pode ser explicado pelo fato de que eles não são usualmente diagnosticados no exame *post mortem* (quando o couro já foi retirado da carcaça), mas sim no exa-

¹ Recebido em 07 de novembro de 2015.

Aceito para publicação em 26 de dezembro de 2015.

Parte da Tese de Doutorado do primeiro autor.

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

³ PPGMV/UFSM, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E. Pesquisador 1A do CNPq. *Autor para correspondência: claudioslbarros@uol.com.br

me *ante mortem*, como ocorreu na maioria dos casos deste estudo. Tumores encontrados com menor frequência (cada um perfazendo entre 1.5 e 3% de todos os tumores) incluíam adenocarcinoma apócrino misto da cauda, adenocarcinoma mamário, adenocarcinoma uterino, carcinoma de células renais, fibroma interdigital, hemangiossarcoma, leiomioma uterino, lipoma, lipossarcoma, mesotelioma, neurofibroma, tumor de células da granulosa, tumor estromal gastrointestinal, tumores hepáticos, tumores melanocíticos, e tumores pulmonares primários. Pretende-se que os resultados dessa pesquisa possam ajudar na identificação das lesões na inspeção oficial em matadouros frigoríficos.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças de bovinos, neoplasia, levantamento em abatedouro.

INTRODUÇÃO

Os abatedouros frigoríficos são importantes fontes de detecção de doenças em animais de produção e através de estudos retrospectivos e prospectivos nesses locais, patologistas contribuem para o conhecimento de uma determinada doença ou de doenças de todo um sistema orgânico (Maxie & Miller 2016). Dentre as lesões detectadas no exame *post mortem* e, eventualmente, no *ante mortem*, estão os neoplasmas. Segundo o Regulamento Industrial de Inspeção dos Produtos de Origem Animal (Ministério da Agricultura 1980), as carcaças, partes delas, ou órgãos afetados por tumores malignos devem ser condenados, independente da ocorrência de metástases. Uma dificuldade enfrentada pelos inspetores oficiais em estabelecimentos de abate é a falta de segurança em diagnosticar os diferentes neoplasmas para determinar o destino mais adequado das carcaças e vísceras. Consequências disso são as perdas econômicas geradas pela condenação de órgãos e carcaças que não precisariam ser totalmente condenados, além da denominação incorreta de lesões, que levam ao armazenamento de dados imprecisos e sem uniformidade entre os estabelecimentos de abate, comprometendo os dados de prevalência das doenças. O objetivo desse trabalho é proporcionar uma descrição macro e microscópica detalhada, com ilustrações dos principais neoplasmas de bovinos observados durante o abate em frigoríficos do sul do Brasil. A partir disso, espera-se auxiliar os médicos veterinários patologistas e os inspetores de frigoríficos a diagnosticarem corretamente as lesões e estabelecerem o destino mais apropriado para as carcaças e vísceras.

MATERIAL E MÉTODOS

De janeiro de 2011 a julho de 2014, 544 amostras de lesões de bovinos destinados ao abate foram avaliadas no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria. Essas amostras eram oriundas de visitas realizadas por um dos autores (BT) aos abatedouros ou enviadas pelo inspetor responsável de cada frigorífico. Das 544 amostras, 12% eram neoplasmas. Os abatedouros visitados localizavam-se em diferentes regiões do Rio Grande do Sul. Todos os neoplasmas foram fotografados e fragmentos de tecidos foram coletados, fixados em formol a 10%, e processados rotineiramente para exame histopatológico. Em casos onde houve dúvida quanto ao diagnóstico histológico do tu-

mor na coloração rotineira de hematoxilina e eosina, recorreu-se ao exame por imuno-histoquímica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 65 neoplasmas (Quadro 1), 42% dos quais eram de origem mesenquimal; 37% eram epiteliais; 14,5% eram derivados da crista neural; 5% eram tumores do cordão sexual e 1,5 eram tumores originários do sistema nervoso periférico (Quadro 2). O tumor mais frequen-

Quadro 1. Classificação dos 65 tumores encontrados em 544 lesões de bovinos pesquisadas em abatedouro frigorífico

Tipo de tumor	Localização (ões)	Número de casos
Linfoma	Multicêntrica, timo	18
Carcinoma de células escamosas	Pele, trato alimentar, linfonodos, pulmão	10
Feocromocitoma	Adrenal	8
Carcinoma de células renais	Rim	3
Lipoma	Tecido subcutâneo e corpo caloso	3
Tumores hepáticos	Fígado	3
adenoma		1
carcinoma hepatocelular		1
colangiocarcinoma		1
Tumor de células da granulosa	Ovário	3
Leiomioma uterino	Útero	2
Neurofibroma	Coração e integumento	2
Papilomatose	Tetos e mucosa do rúmen	2
Tumores pulmonares primários	Pulmão	2
Adenocarcinoma apócrino misto ^a	Integumento	1
Adenocarcinoma mamário	Mama	1
Adenocarcinoma uterino	Metástase pulmonar	1
Fibroma interdigital	Integumento	1
Hemangiossarcoma	Pulmão, fígado e baço	1
Lipossarcoma	Pleura parietal	1
Mesotelioma	Peritônio	1
Tumor estromal gastrointestinal	Intestino	1
Tumores melanocíticos	Integumento	1

^aEste tumor foi relatado separadamente (Tessele et al. 2015)

Quadro 2. Classificação dos 65 tumores deste estudo segundo o tecido de origem

Tecido de origem	Número de casos
Mesenquimais	
Linfoma	18
Lipoma	3
Leiomioma uterino	2
Fibroma interdigital	1
Hemangiossarcoma	1
Lipossarcoma	1
Tumor estromal gastrointestinal	1
Epiteliais	
Carcinoma de células escamosas	10
Carcinoma de células renais	3
Tumores hepáticos	3
Tumores pulmonares primários	2
Papiloma	2
Adenocarcinoma apócrino misto	1
Adenocarcinoma mamário	1
Adenocarcinoma uterino	1
Mesotelioma	1
Tumores originários da crista neural	
Feocromocitoma	8
Tumores melanocíticos	1
Tumor do cordão sexual	
Tumor de células da granulosa	3
Tumor da bainha de nervos periféricos	
Neurofibroma	2

temente encontrado foi o linfoma (28% de todos os tumores), a maioria dos casos como parte do complexo leucose enzoótica. A classificação completa e número de tumores encontrados em cada categoria estão no Quadro 1. Os resultados referentes a cada um desses neoplasmas serão apresentados e discutidos separadamente.

Linfoma

Como em outros levantamentos sobre lesões neoplásicas de bovinos abatidos em abatedouros-frigoríficos (Brandly & Migaki 1963, Dukes et al. 1982), neste estudo, o linfoma foi também o neoplasma mais frequentemente encontrado, perfazendo 28% dos tumores diagnosticados. O linfoma é uma enfermidade neoplásica de linfócitos e tem quatro tipos de apresentação em bovinos (Barros 2007): uma forma multicêntrica (vários órgãos envolvidos) de ocorrência enzoótica que afeta animais adultos de várias idades, mas predominantemente entre 4-8 anos (Valli et al. 2016); o padrão enzoótico refere-se a uma doença peculiar, a uma localidade ou região e cuja ocorrência constantemente nela se repete (Max 2007); a razão desse padrão enzoótico é que a forma multicêntrica do adulto tem natureza infecciosa, produzida por um retrovírus, o vírus da leucemia bovina (VLB). Essa forma é, por isso, conhecida como leucose bovina enzoótica (LBE). Nas outras três formas, casos individuais raros da doença ocorrem aleatoriamente e sua ocorrência não é associada à etiologia viral. O termo usado para definir esse padrão epidemiológico de doença é “esporádico” (Valli et al. 2016). As três formas esporádicas são: multicêntrica do bezerro, que afeta bezerros de 3-6 meses de idade; forma tímica juvenil, que ocorre mais comumente em bovinos de 1-2 anos de idade e, a menos comum, a forma cutânea, que ocorre em bovinos de 2-3 anos de idade. Linfomas multicêntricos da LBE são constituídos por grandes células B, e os neoplasmas de ocorrência esporádica são constituídos por células T. Os principais aspectos dessas quatro formas estão resumidos no Quadro 3.

Dezessete dos 18 casos de linfoma relatados neste estudo eram em animais adultos e os tumores tinham distribuição multicêntrica. Os sítios afetados incluíam linfonodos, coração, abomaso, omaso, serosa intestinal, rim, músculo estriado (diafragma), espaço epidural de medula espinhal e mesentério. A idade e a distribuição das lesões sugerem que se tratasse de casos da forma multicêntrica do adulto (LBE). Um caso envolvia o timo; não se sabe a idade do ani-

mal deste bovino, mas a lesão sugere que se trate da forma tímica juvenil. Para o controle da doença é importante a determinação de sua forma clínico-patológica, pois no caso da LBE o proprietário deve ser alertado para poder tomar as medidas adequadas para o controle.

Os achados macroscópicos do linfoma nos bovinos deste estudo eram bastante característicos, permitindo o diagnóstico. O neoplasma é macio, tem superfície de corte branco-amarelada homogênea, semelhante à gordura. Em casos de linfonodos, frequentemente a arquitetura do órgão fica obliterada e não se observava distinção entre a cortical e a medular (Fig.1A), mas apresentações de nódulos brancos e macios no parênquima dos órgãos afetados podem também ocorrer, embora linfomas foliculares em bovinos sejam extremamente raros. Por vezes áreas vermelhas de hemorragias ou amolecidas e esverdeadas (necrose) eram observadas no parênquima tumoral. Histologicamente, aglomerados de linfócitos neoplásicos apresentavam-se distribuídos em diversos órgãos (Fig.1D). Já foi demonstrado que as células que compõem os tumores na LBE são grandes linfócitos B neoplásicos (Valli et al. 2016). A proliferação dessas células produz massas tumorais sólidas (linfomas = linfossarcomas) nas mais diversas localizações anatômicas (distribuição multicêntrica) em cerca de 1-5% dos bovinos infectados. A principal forma de disseminação do vírus da LBE é associada às práticas de manejo adotadas na propriedade. Ocorre também transmissão mecânica por tabanídeos nos meses com temperatura elevada; a infecção congênita pode ocorrer em 4-8% dos terneiros nascidos de vacas soropositivas em rebanhos naturalmente infectados (Valli et al. 2016).

Linfonodos são os órgãos mais afetados e os ilíacos internos e os mesentéricos os mais envolvidos na maioria dos bovinos; esses linfonodos tendem a ser firmes, com superfície de corte branco-amarelada homogênea, podendo ser discretamente lobulados, sem distinção entre a medular e a cortical (Barros 2007). Outros órgãos envolvidos na forma multicêntrica do adulto incluem coração, abomaso, rim, intestinos, tecidos retrobulbares do olho, útero, tecidos epidurais da medula espinhal e, raramente, o cérebro (Figghera & Barros 2004.). Neste estudo, além dos linfonodos, coração (Fig.1C) e abomaso (Fig.1B), foram frequentemente afetados. Na localização cardíaca, a proliferação tumoral ocorria principalmente na base do coração, atingindo o átrio direito.

O aspecto macro e microscópico dos tumores das outras formas são semelhantes. Na forma tímica juvenil, o tumor transforma o timo numa massa volumosa, branca, firme, lobulada (Barros 2007). Dependendo do órgão afetado diferentes lesões devem ser consideradas nos diagnósticos diferenciais, como hepatite, linfadenites inespecíficas, lipomatose muscular ou miosite crônica e dermatofitose na forma cutânea da leucose. São condenadas as carcaças, partes da carcaça ou órgão que apresentem tumores malignos, com ou sem metástase (Ministério da Agricultura 1980).

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma de células escamosas (CCE) foi o segundo tumor mais frequentemente encontrado. CCE é um neoplas-

Quadro 3. Leucose bovina. Formas de apresentação em relação ao(s) órgão(s) afetado(s), idade de aparecimento dos tumores, frequência de ocorrência, presença (+) ou ausência (-) da infecção pelo vírus da leucemia bovina (VLB) e tipo de linfócito neoplásico

Distribuição anatômica	Faixa etária	Frequência VLB	Tipo celular	
Multicêntrica	Adulto (4-8 anos)	Enzoótica	+	Grandes células B
Multicêntrica	Bezerro (3-6 meses)	Esporádica	-	Célula T precursora (linfoblástica)
Tímica	Juvenil (<2 anos)	Esporádica	-	Célula T precursora (linfoblástica)
Cutânea	Adultos (2-3 anos)	Esporádica	-	Células T epiteliotrópicas

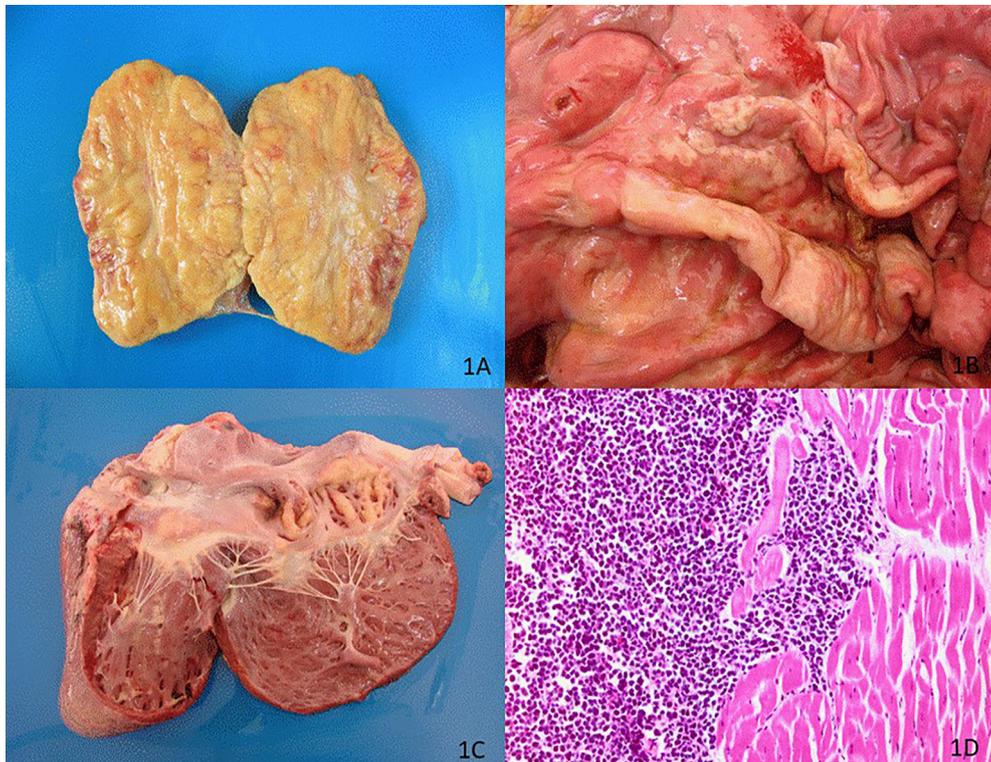


Fig.1. Linfoma. (A) Linfonodo afetado aumentado de volume e com arquitetura substituída, por uma massa branca-amarelada, com áreas vermelhas de hemorragia; não há distinção entre as camadas cortical e medular. (B) Abomaso com dobras da mucosa espessadas e brancacentas devido à infiltração tumoral. Observam-se também úlceras lineares multifocais. (C) As paredes do átrio e ventrículo direitos mostram áreas brancacentas que correspondem à infiltração tumoral. (D) Histopatologia do miocárdio. As miofibras cardíacas estão parcialmente substituídas por um manto de células redondas, pequenas e monomórficas que possuem limites citoplasmáticos distintos, citoplasma escasso e núcleo redondo e fortemente basófilico. HE, obj.20x.

ma relativamente comum, localmente invasivo e que afeta a maioria das espécies doméstica. Em bovinos, as raças Herford e Ayrshire são mais predispostas na face, pálpebras, orelhas, dorso e vulva (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). Embora CCEs do trato digestivo sejam raros na maior parte das regiões do mundo (Uzal et al. 2016), eles são comuns em certas regiões como no Sul do Brasil, associados a ingestão de samambaia; nessa região, perfazem 3-4% das necropsias em bovinos (Gava et al. 2002). As metástases não são comuns e quando ocorrem geralmente atingem linfonodos regionais e pulmão (Gava et al. 2002). CCEs de pele são associados a mutações no gene p53 induzidas por radiação ultravioleta (Mauldin & Peters-Kennedy 2016).

Dez CCEs foram encontrados neste estudo, ou 15% do total de tumores. Cinco deles eram primários, três da pele que devem estar associados à exposição de raios UV e dois eram localizados no trato digestivo superior, e devem estar associados a intoxicação por samambaia. Os outros cinco eram metástases em linfonodos e/ou pulmão.

Os achados macroscópicos dos CCEs deste estudo podem ser classificados em dois tipos: produtivos ou erosivos. Os primeiros tinham crescimento papilar de tamanho variável e superfície ulcerada e sangravam com facilidade. Nos erosivos havia ulcerações que se tornavam profundas e formavam crateras. Na superfície de corte desses tumores, frequentemente se observavam áreas irregulares de consistência firme, brancas ou com pontos amarelo-ouro que correspondiam a áreas de ceratinização (Fig.2A).

Microscopicamente os tumores eram formados por ninhos de células escamosas de abundante citoplasma rodeadas por extensa desmoplasia e infiltrado inflamatório. Alguns apresentavam pérolas de ceratina (as áreas amarelas observadas macroscopicamente) (Fig. 2B). Alguns tumores apresentavam pouca ceratinização restrita a ceratinócitos individuais.

Metástases de CCEs em linfonodos podem adquirir um aspecto semelhante ao da tuberculose caseo-calcária; isso deve ser considerado no diagnóstico diferencial. Actinobacilose também deve ser considerada no diagnóstico diferencial. Em um dos nossos casos, em que havia lesão nos linfonodos da cabeça, o diagnóstico macroscópico inicial foi de actinobacilose (Tessele et al. 2014). Os focos amarelos de pus em meio aos granulomas da actinobacilose são facilmente confundíveis com os pontos amarelados de ceratina do CCE.

Feocromocitoma

Feocromocitomas são tumores neuroendócrinos de células cromafins da adrenal (Wright & Conner 1968) que secretam catecolaminas (epinefrina, norepinefrina ou ambas). São os neoplasmas mais comuns da medular da adrenal de animais. Ocorrem com maior frequência em bovinos e cães e, infreqüentemente, em outras espécies (Rosol & Gröne 2016). Isso foi confirmado neste estudo onde os feocromocitomas representaram 12% de todos os tumores encontrados e 1,5% do total de 544 lesões.

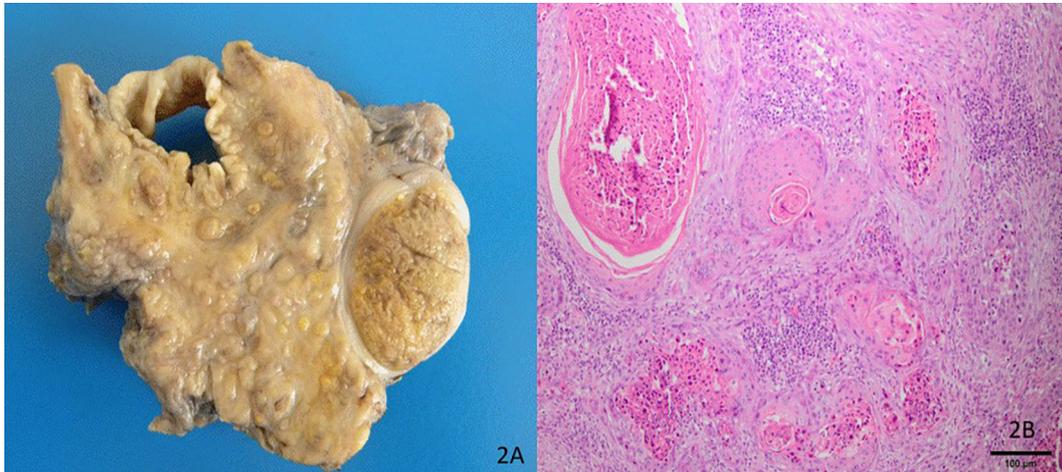


Fig.2. Carcinoma de células escamosas. (A) Esôfago, secção transversal. Massa irregular, branca-amarelada, lobulada envolvendo o esôfago (estrutura tubular localizada na porção superior esquerda da foto). Os focos amarelo-ouro dispersos na massa tumoral correspondem às áreas de ceratinização. (B) Histopatologia do tumor mostrado em A. Observam-se ninhos de células escamosas de citoplasma abundante, circundados por acentuada reação desmoplásica e células inflamatórias mononucleares e alguns neutrófilos. No centro dos ninhos observa-se ceratina produzida pelas células neoplásicas em diferentes estágios de desenvolvimento. Em alguns ninhos a ceratina forma camadas concêntricas fortemente eosinofílicas (pérolas de ceratina). HE, obj.20x.

Feocromocitomas malignos invadem a cápsula da adrenal e atravessam a parede da veia cava caudal formando um grande trombo que oclui parcialmente a parede da cava comprometendo o retorno sanguíneo das extremidades caudais. Metástases podem afetar o fígado, linfonodos regionais, baço e pulmões (Rosol & Gröne 2016). Em pelo menos três casos dos oito relatados neste estudo ocorreram metástases, duas no pulmão e uma em linfonodo ilíaco. Feocromocitomas podem ser unilaterais ou bilaterais e têm maior incidência na glândula do lado esquerdo (Wright & Conner 1968). Todos os casos deste estudo eram unilaterais, o que é o mais comum (Wright & Conner 1968). Não foi possível determinar se o lado esquerdo estava mais representado. Uma técnica simples para auxiliar no diagnóstico macroscópico de feocromocitomas é a reação cromafim de Henle, isto é, a aplicação de solução de Zenker na superfície de corte de um tumor fresco seccionado recentemente resulta em oxidação das catecolaminas formando um pigmento marrom em cerca de 20 minutos (Rosol &

Gröne 2016). Todos os casos deste estudo foram achados incidentais. Isso era esperado, uma vez que feocromocitomas funcionais são raros em bovinos (Rosol & Gröne 2016).

Em todos os casos deste estudo o tumor apresentou-se como uma massa castanho-avermelhada com áreas de hemorragia e necrose, próxima ao rim (Fig.3A). Na dissecação do tecido tumoral observavam-se, na maioria dos casos, áreas com tecido ósseo, o que é esperado nesses tumores (Pereira et al. 2007). Microscopicamente, as células tumorais podem ser de três tipos: (1) células grandes com núcleo oval, lembrando células hiperplásicas da medular; (2) células fusiformes com núcleo pequeno alongado e hiper cromático e (3) células altamente pleomórficas com vários núcleos bizarros (Wright & Conner 1968). O citoplasma é fracamente eosinofílico, finamente granular e os limites citoplasmáticos são frequentemente indistintos devido à autólise precoce da medular da adrenal (Rosol & Gröne 2016). Frequentemente uma mistura desses tipos de células, incluindo células nervosas imaturas, é observada,

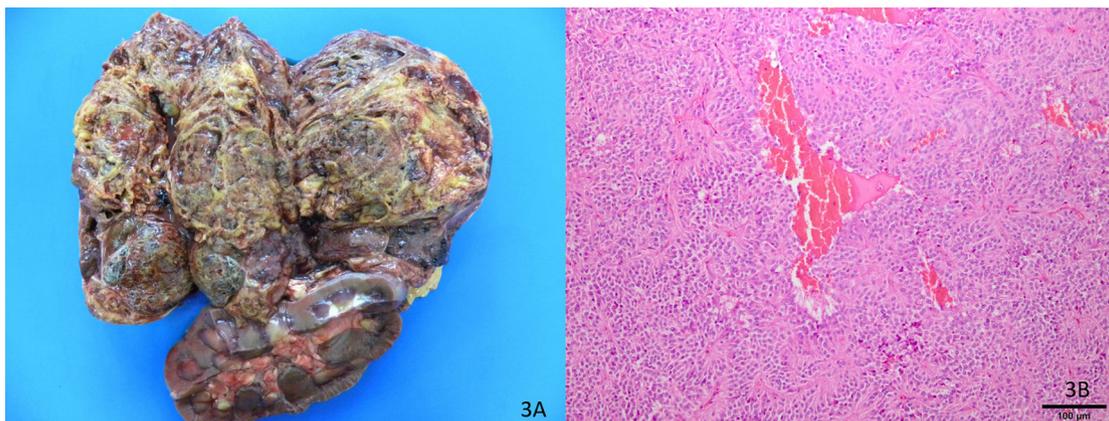


Fig.3. Feocromocitoma, adrenal. (A) Massa castanho-avermelhada, com áreas de necrose e hemorragia e cavitações multifocais localizada próxima ao rim. Essa massa tinha 20x17x7 cm e pesava 1,5Kg. Ao corte a faca rangia devido ao tecido ósseo em meio ao tumor. (B) Histopatologia de A. Observam-se pacotes de células neoplásicas separados por finos septos de tecido conjuntivo fibroso e circundados por canais vasculares. As células possuem citoplasma alongado, com o núcleo pequeno, alongado e hiper cromático. HE, obj.20x.

embora usualmente com predominância de um dos tipos celulares. Independentemente do tipo celular, o arranjo da arquitetura consiste de cordões ou pacotes circundados por canais vasculares (Fig.3B), como observado em todos os casos deste estudo. Necrose e mineralização foram observadas com frequência.

A causa dos feocromocitomas em animais domésticos é desconhecida. A maioria dos tumores é esporádica, mas parece ocorrer uma predisposição familiar, especialmente em bovinos. Em ratos, a estimulação crônica da medular da adrenal por estresse e hipercalcemia aumenta a incidência de feocromocitomas. (Rosol & Gröne 2016)

Nos frigoríficos pesquisados neste estudo, esse tumor era, na rotina, incorretamente interpretado ou negligenciado. Após o surgimento dos primeiros casos e orientação dada aos inspetores veterinários sobre os aspectos macroscópicos do tumor, o índice de acerto passou a ser de 100%.

Carcinoma de células renais

Três casos de carcinoma renal foram detectados, um deles com metástases para o pulmão. Tumores renais primários são pouco frequentes em qualquer das espécies domésticas. Dentro dessa baixa frequência, carcinomas de células renais (CCRs) são os mais comuns (Cianciolo & Mohr 2016). Num levantamento em abatedouros incluindo 1.300.000 e 13.500 bovinos de abatedouros respectivamente na Grã-Bretanha (Sandinson & Anderson 1968) e nos EUA (Kelley et al. 1996) apenas 0,06% na Grã Bretanha e 0,15% nos EUA eram carcinomas de células renais (CCRs). Neste levantamento, das 544 lesões diagnosticadas 0,6% eram CCRs, o que confirma que a prevalência desses tumores é uniformemente baixa em vários países. Ao contrário do que ocorre em cães, nos bovinos os CCRs são mais comuns em fêmeas do que em bovinos machos, provavelmente devido à vida mais longa das vacas quando comparadas aos machos dessa espécie (Cianciolo & Mohr 2016). Nos casos deste estudo, o sexo dos animais afetados não foi informado.

Em bovinos as metástases são raras e, quando ocorrem, afetam os pulmões (Cianciolo & Mohr 2016), semelhantemente ao que ocorreu em um dos nossos casos. Alguns CCRs de bovinos ocorrem bilateralmente sem metástases em outros órgãos - a chamada síndrome bilateral sincrônica - quando os tumores iniciam independentemente em cada um dos rins (Cianciolo & Mohr 2016). Nos três casos do presente estudo, apenas um rim de cada bovino foi afetado. Em todos os três bovinos afetados o rim estava aumentado de tamanho com parênquima substituído por áreas brancacentas firmes com focos amarelos e intercaladas por cistos. Num dos casos havia intensa necrose da gordura perirrenal (Fig.4). A maior parte da massa tumoral era localizada na cortical do rim e se estendia além da superfície capsular.

O padrão macroscópico e histológico dos três tumores descritos aqui são característicos de CCRs (Kelley et al. 1996, Cianciolo & Mohr 2016).

Lipoma

Lipomas são neoplasmas benignos de adipócitos observados na maioria dos animais domésticos (Goldschmidt &



Fig.4. Carcinoma de células renais. O parênquima renal foi substituído por tecido brancacento e firme em meio ao qual veem-se focos amarelos e cistos contendo material líquido marrom (pus). A gordura perirrenal está endurecida e apresenta-se parcialmente mineralizada (necrose da gordura).

Hendrick 2002). Neste estudo, foram observados três casos de lipoma, dois no tecido subcutâneo e outro de localização intracraniana. Lipomas são raros em bovinos e, geralmente, localizam-se em órgãos internos. Lipomas intracranianos são tumores ainda mais raros e, na maioria dos casos, envolvem o corpo caloso (Zettner & Netsky 1960). Lipoma do corpo caloso é uma malformação congênita que pode iniciar de uma anomalia na diferenciação dos tecidos embrionários primitivos, relacionados ao fechamento imperfeito do tubo neural (Zettner & Netsky 1960).

Acredita-se que lipomas intracranianos originam-se das células da gordura presentes nas leptomeninges ou nas células da pia primitiva devido a malformação durante o desenvolvimento (Peterman et al. 1984). O lipoma intracraniano do bovino deste caso apresentou aspecto semelhante ao descrito na literatura (Fig.5A,B). No osso frontal havia uma fenda, que foi interpretada como um defeito disráfico. Ao corte longitudinal da cabeça, observava-se que a massa, semelhante à gordura, se estendia cranialmente da região do corpo caloso para o exterior da cavidade craniana através da fenda. Os dois lipomas subcutâneos estavam localizados na região do flanco e na região lombar; esse último era pedunculado com pequeno fragmento de tecido cartilaginoso central (Fig.5C). Microscopicamente, as células possuíam o citoplasma vacuolizado e o núcleo periférico e alongado, semelhantes a lipócitos maduros (Fig.5D), o que é descrito para esse neoplasma (Gopal & Leipold 1979). Na lista de diagnósticos diferenciais do lipoma devem ser incluídos sua variante maligna (lipossarcoma), o cisto epidermoide, o teratoma, e o mielolipoma (Goldschmidt & Hendrick 2002).

Tumores hepáticos (adenoma, carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma)

Os tumores hepáticos estão entre os neoplasmas mais comuns de bovinos (Cullen & Popp 2002). Tumores hepatocelulares (adenomas e carcinomas) e colangiocarcinomas são os mais frequentes (Kenny 1944, Anderson & Sandinson 1967). Sua etiologia em animais domésticos é desconhecida.

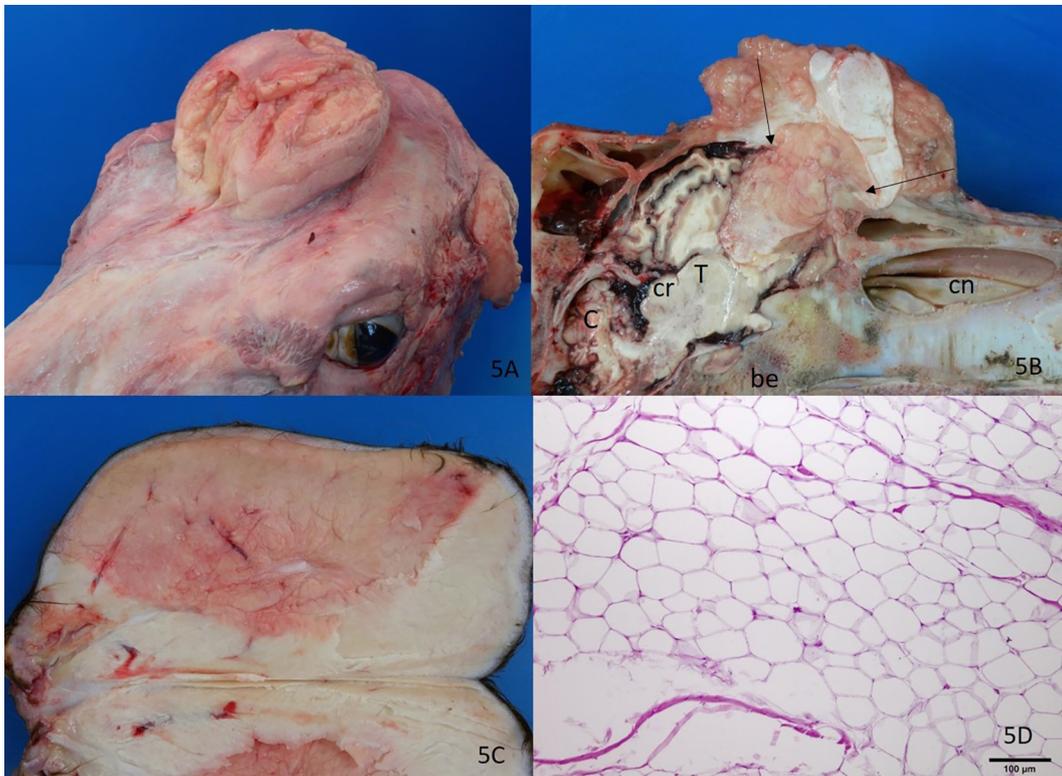


Fig.5. Lipoma. (A) Protraindo pelo osso frontal há uma massa de aproximadamente 15 cm de diâmetro de aspecto semelhante à gordura (B) Ao corte longitudinal da cabeça, observa-se que a massa se estende da região do tálamo (T) até a superfície externa do osso frontal, passando por uma fenda (setas), interpretada como um defeito disráfico (craniostenose), e comprimindo o telencéfalo. No centro, a massa é constituída por material cartilaginoso. Cn = cavidade nasal; Cr = colículo rostral; be = osso basoesfenoide; C = cerebelo. (C) Lipoma da região lombar de um bovino. Massa semelhante à gordura recoberta por pele. No centro da massa há um pequeno fragmento de tecido cartilaginoso. A diferença de coloração observada na fotografia é devido ao congelamento do material. (D) Histopatologia de A-B. Células neoplásicas com o citoplasma bem definido e vacuolizado, e núcleo deslocado para a periferia, semelhante a lipócitos maduros. HE, obj.20x.

Adenomas hepatocelulares são usualmente solitários, marrom-amarelados ou vermelho-escuros, com 2-8 cm de diâmetro e bem demarcados do tecido hepático adjacente; no entanto, não são encapsulados. Nunca são mais firmes que o parênquima normal, uma vez que não há aumento de tecido fibroso e raramente apresentam necrose ou hemorragia (Cullen & Popp 2002). Carcinomas hepatocelulares podem ser vistos como massas solitárias bem demarcadas no parênquima hepático (Anderson & Sandison 1967), mas em crescimentos avançados, quase todo o parênquima é substituído pelo tumor. Colangiocarcinomas podem ter uma aparência massiva ou multinodular e são frequentemente umbilicados. A superfície é branca, branco-acinzentada ou marrom-amarelada. Os colangiocarcinomas são firmes devido à desmoplasia acentuada (Cullen & Popp 2002). Pulmões, linfonodos abdominais e torácicos, e peritônio são frequentes sítios de metástases (Anderson & Sandison 1967). No caso desse estudo, metástases do colangiocarcinoma foram observadas nos pulmões. O adenoma, o carcinoma e o colangiocarcinoma observados no fígado apresentaram padrões macroscópicos semelhantes ao descrito na literatura (Cullen & Popp 2002). Microscopicamente, adenomas hepatocelulares são bem demarcados do parênquima adjacente que sofre atrofia por pressão. Os hepatócitos apresentam uma aparência uniforme, e podem

ser vacuolizados e maiores que os hepatócitos normais. Uma característica consistente dos adenomas é a ausência de uma veia centrolobular e de mais de uma tríade portal (Cullen & Popp 2002); esse aspecto foi observado no caso descrito aqui. Carcinomas hepatocelulares são arranjados em ilhas sólidas ou lóbulos ou em trabéculas bem definidas, separadas por sinusoides (Anderson & Sandison 1967). Em nosso caso, as células arranjaram-se em lóbulos e em torno deles, em algumas áreas, havia abundante tecido fibroso. Nos carcinomas hepatocelulares, as células tumorais mostram uma semelhança inconfundível com as células hepáticas normais, com grandes irregularidades na forma e no tamanho. O citoplasma das células tumorais é usualmente mais basofílico que o dos hepatócitos normais. O estroma geralmente é escasso e visto mais na periferia do crescimento (Kenny 1944). Raramente evidencia-se cirrose em bovinos com carcinomas hepatocelulares (Cullen & Popp 2002). Essencialmente, os colangiocarcinomas são compostos de pequenos ácinos de epitélio colunar ou cuboide baixo e algum grau de reação cirrótica está sempre presente (Anderson & Sandison 1967). Frequentemente há abundante proliferação de ductos biliares (Kenny 1944). No bovino deste caso, havia abundante proliferação de tecido conjuntivo fibroso em torno de ilhas de células neoplásicas, muitas delas formando estruturas semelhante a ácinos.

Tumor de células da granulosa

O tumor de células da granulosa (TCG) é o tipo mais comum de tumor ovariano dos cordões sexuais sendo composto primariamente por células que lembram as células da granulosa do folículo (Santos et al. 2011). Alguns autores sugerem que o uso do termo “tumor do cordão sexual-estromal” é mais apropriado devido às incertezas sobre a origem embriológica e histogênica das células nesses tumores (Maclachlan & Kennedy 2002). Metástases de TCG malignos em vacas não são incomuns e tendem a ocorrer tardiamente por disseminação hematogêna ou, raramente, por implantação na cavidade peritoneal (Maclachlan & Kennedy 2002).

TCGs podem apresentar diversos tamanhos e pesos, podendo originar-se de qualquer dos ovários, porém raramente são bilaterais (Maclachlan & Kennedy 2002). Os três casos desse estudo foram observados afetando apenas um ovário e metástases não foram encontradas. Os tumores apresentaram-se como massas grandes (um deles possuía 25 cm de diâmetro), lobuladas, firmes e com a superfície de corte branca-amarelada, com áreas císticas dilatadas, algumas com coágulos sanguíneos, e necrose (Fig.6A), semelhante ao que é relatado na literatura (Maclachlan & Kennedy 2002, Santos et al. 2011).

Microscopicamente, observam-se acúmulos irregulares de células da granulosa neoplásicas, muitas vezes arranjadas em estruturas que lembram folículos, separadas por um estroma de células fusiformes (Maclachlan & Kennedy 2002). Corpúsculos de Call-Exner - que consistem de células tumorais agrupadas ao redor de espaços claros ou focos de material proteináceo - podem ocorrer em alguns TCG, principalmente naqueles com características microfoliculares (Maclachlan & Kennedy 2002, Santos et al. 2011). Esses corpúsculos foram observados nos três casos desse estudo, o que favoreceu o diagnóstico definitivo (Fig.6B). TCG deve ser diferenciado de outros tumores do cordão sexual-estromal, uma vez que esses neoplasmas frequentemente apresentam tipos celulares múltiplos no mesmo tumor (Maclachlan & Kennedy 2002).

Leiomioma uterino

Leiomioma é um tumor benigno de músculo liso. Em bovinos, tanto leiomiomas quanto sua variante maligna (leiomiossarcoma) são comumente diagnosticados no trato genital feminino (Schlafer & Foster 2016). Leiomiomas uterinos originam-se do miométrio e são frequentemente achados incidentais ocorrendo em animais adultos, porém várias faixas etárias podem ser afetadas (Anderson & Sandison 1969). Em nossos casos não foi possível ter acesso aos dados referentes a idade das vacas. São tumores solitários ou múltiplos, bem circunscritos, ovoides e firmes. Nos dois casos encontrados neste estudo, a massa estava localizada no endométrio, na altura do corpo uterino, possuía aproximadamente 10 cm de diâmetro e era firme e branca-centa (Fig.7A). Conforme é descrito na literatura (Cooper & Valentine 2002), não eram encapsulados e ulceração e necrose são características ausentes. Microscopicamente, consistiam de uma população homogênea de células alongadas densamente arranjadas em fascículos interlaçados, mimetizando o tecido muscular normal (Fig.7B). Leiomiomas uterinos geralmente não são associados com sinais clínicos, embora possam interferir com a capacidade reprodutiva (Cooper & Valentine 2002).

Há evidências que leiomiomas no trato genital de fêmeas possuam uma base hormonal (Cooper & Valentine 2002). Em bovinos, leiomiomas devem ser diferenciados macroscopicamente de linfomas devido à aparência firme, branco-amarelada homogênea e discretamente lobulada.

Neurofibroma

Neurofibroma é descrito (Cantile e Youssef 2016) como um tumor benigno composto de uma população mista de células neoplásicas, incluindo células de Schwann, células perineurais e fibroblastos, com uma proporção variável de fibras colágenas e matriz mucoide. Os núcleos das células neoplásicas são ovais ou fusiformes.

Em bovinos, a neurofibromatose é uma forma multicêntrica de schwannoma, comum em bovinos velhos em abatedouro, mas também tem sido observada em animais jo-

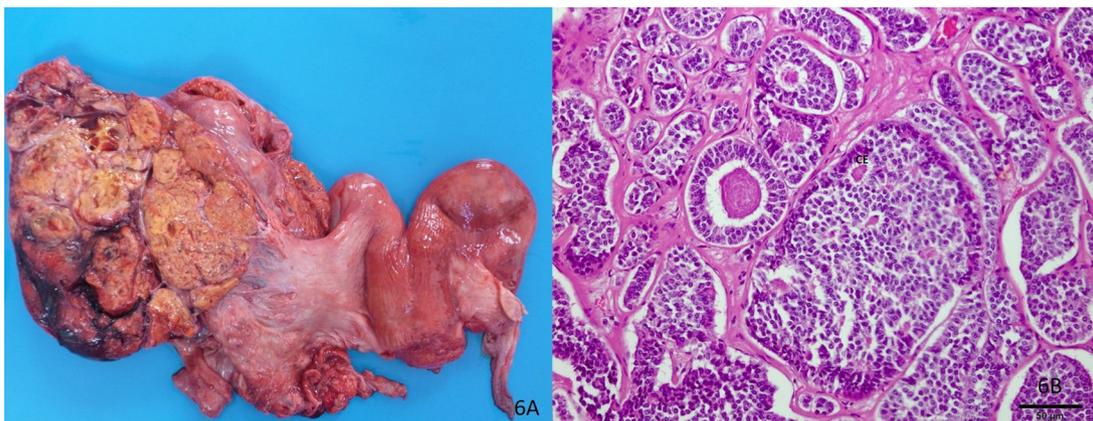


Fig.6. Ovário. Tumor de células da granulosa. (A) Há alteração da arquitetura ovariana por uma massa de, aproximadamente, 25 cm de diâmetro, com múltiplos nódulos amarelos, separados por finos septos de um tecido brancacento. No centro desses nódulos observam-se pequenos cistos preenchidos por líquido amarelo claro ou coágulos sanguíneos. (B) Histopatologia de A. As células da granulosa neoplásicas formam estruturas que lembram folículos ovarianos, separadas por finos septos de tecido conjuntivo fibroso, muitas delas contendo material proteináceo no centro, estruturas morfologicamente compatíveis com corpúsculos de Call-Exner (CE).

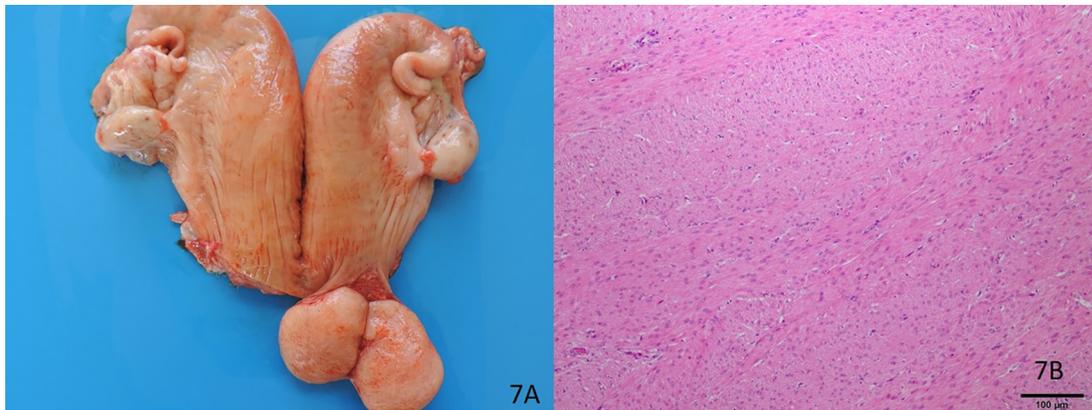


Fig.7. Leiomioma uterino (A) Útero. Há uma massa aderida de ≈ 10 cm de diâmetro, brancacenta e homogênea localizada no miométrio do corpo uterino. (B). Histopatologia de A. População homogênea de células alongadas densamente arranjadas em fascículos interlaçados, mimetizando o tecido muscular normal. HE, obj.20x.

vens. A pele pode ser afetada, mas as lesões são usualmente restritas aos nervos mais profundos da parede torácica das vísceras. Os sítios anatômicos mais frequentemente afetados incluem o plexo braquial, nervos intercostais, plexo hepático autônomo, plexo epicárdico e nervos autônomo do mediastino. Os gânglios simpáticos, especialmente os gânglios estrelados e outros gânglios do tórax são também frequentemente envolvidos. Os nervos afetados são espessados, e podem apresentar nódulos firmes e cinzentos. Os gânglios afetados podem estar vários centímetros aumentados e ter, ao corte, um aspecto lobulado (Cantile e Youssef 2016).

Os casos de neurofibroma (ou schwannoma) deste estudo possuíam localização epicárdica e periauricular, que são alguns dos sítios de predileção para o desenvolvimento desse tipo de tumor. O neurofibroma epicárdico apresentou-se como um nódulo de 2 cm localizado no ápice do coração; já o da base da orelha possuía cerca de 20x20x10 cm. Em ambos os casos, as massas possuíam aspecto gelatinoso, eram brilhantes e se assemelhavam à gordura, às vezes apresentando um aspecto multilobulado, com áreas de hemorragia. A microscopia era semelhante à descrita na literatura. É muito provável que os dois neurofibromas aqui descritos sejam parte da neurofibromatose bovina, embora isso seja difícil confirmar, já que nem toda a carcaça foi examinada à procura de outros nódulos (Cantile & Youssef 2016).

Papiloma

Papilomas são neoplasmas epiteliais benignos conhecidos como “verrugas”. Na grande maioria das vezes são causados pela infecção de um *Papillomavirus* (família Papillomaviridae) espécie-específico e, frequentemente, sítio anatômico-específico (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). Treze *Papillomavirus* bovino (BPV) foram descritos nessa espécie como causa de papilomas e/ou fibropapilomas - uma variante que consiste na proliferação de tecido fibroso coberto por epitélio hiperplásico e hiperqueratótico - (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). A papilomatose bovina pode ser um problema de rebanho, pois o vírus pode ser facilmente transmitido de animal para animal ou através de fômites. Dependendo do sítio anatômico de desenvolvimento e do tipo de papiloma envolvido o padrão biológico e mor-

Quadro 4. Tipos de papilomavírus (BPV) causadores da papilomatose bovina (Maulding & Peters-Kennedy 2016)

Vírus	Localização e tipo do tumor
BPV-1	Fibropapiloma da pele, tetos, rúmen, genital e bexiga. Papiloma de bexiga e sarcoide equino
BPV-2	Fibropapiloma da pele, tetos, rúmen, Papiloma do rúmen, neoplasia de bexiga, sarcoide equino
BPV-3	Papiloma cutâneo
BPV-4	Papiloma da cavidade oral, esôfago, rúmen. Neoplasia bexiga
BPV-5	Fibropapiloma de tetos e rúmen. Papiloma de rúmen
BPV-6	Papiloma de teto
BPV-7	Papiloma de teto
BPV-8	Papiloma e fibropapiloma cutâneos
BPV-9	Papiloma de teto
BPV-10	Papilomas de teto e língua
BPV-11	Papiloma cutâneo
BPV-12	Papiloma da língua
BPV-13	Papiloma da orelha, sarcoide equino

fológico das lesões pode variar (Quadro 4). Por exemplo, o BPV-1 tipicamente causa fibropapilomas nos tetos e no pênis, enquanto BPV-2 causa fibropapilomas na cabeça, barba, pescoço, paleta e, ocasionalmente, membros e teto. Ambos os vírus produzem lesões múltiplas em bovinos com menos de 2 anos de idade e as lesões, frequentemente, regridem espontaneamente (Grist 2008). Em conjunto, com BPVs (BPV-1, BPV-2, e BPV-4), a ingestão de samambaia (*Pteridium aquilinum*) é associada com vários tipos de tumores na bexiga e no trato alimentar (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). Bovinos que pastoreiam em áreas altamente infestadas por samambaia no Sul do Brasil, frequentemente, são acometidos por papilomatose alimentar e por carcinomas de células escamosas no trato alimentar superior (Gava et al 2002).

Os casos de papilomatose observados nesse estudo estavam localizados no rúmen (um caso) e nos tetos de uma vaca (um caso). A localização ruminal caracterizou-se pela formação de papilomas císticos (Fig.8C), enquanto os papilomas no teto formavam estruturas brancacentas, as quais se estendiam para a pele da região adjacente (Fig.8A,B). Inicialmente há o crescimento lento de pequenos nódulos que se transformam em massas com aspecto de couve-flor. Histologicamente os neoplasmas consistiam de múltiplas projeções papilares de espessura variada, recobertas por

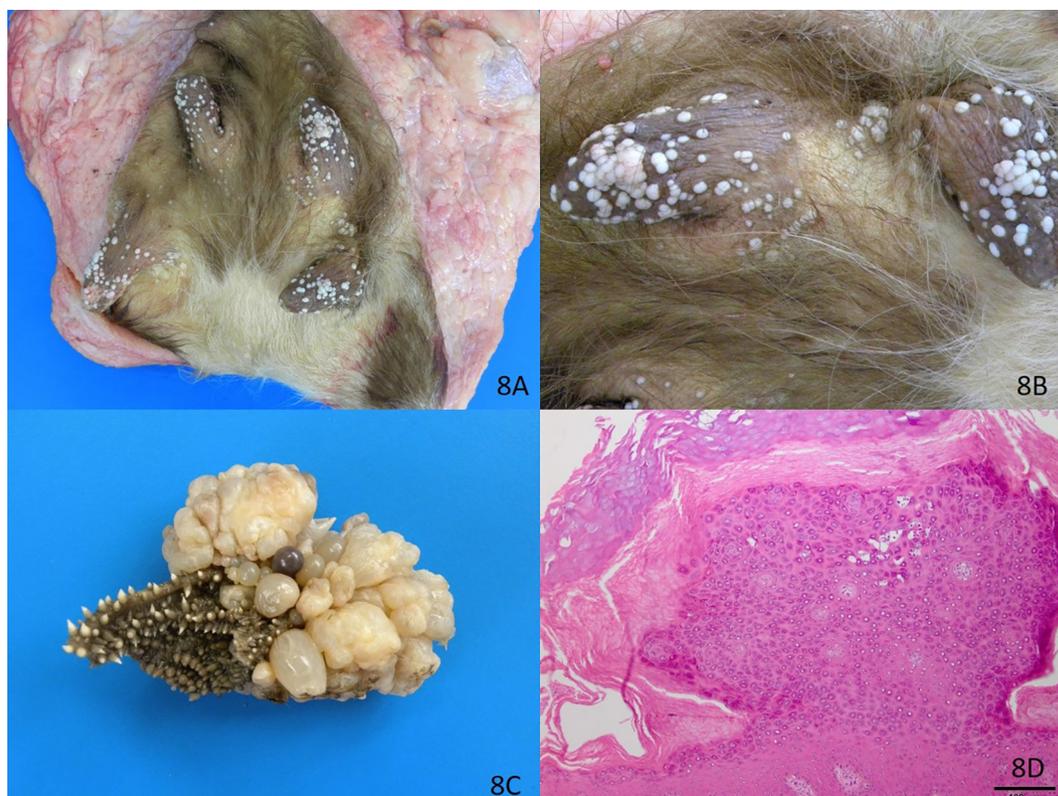


Fig.8. Papilomatose. (A e B) Tetos. (A) Há múltiplas estruturas papilares brancacentas, que se estendem para a pele adjacente. (B) Maior aproximação da lesão em A. (C) Rúmen. Papilomas císticos na mucosa. (D) Histopatologia de A. Projeção papilar de espessura variada, recoberta por epitélio escamoso estratificado acantótico com espessa camada córnea ortoceratótica. HE, obj.20x

epitélio escamoso estratificado acantótico com espessa camada córnea ortoceratótica (Fig.8D).

Paradoxalmente, os papilomas representaram apenas 3% de todos os tumores, pois se sabe que são tumores comuns em bovinos (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). Sua baixa representação neste estudo pode ser explicada pelo fato de que esses tumores não são usualmente diagnosticados no exame *post mortem* - quando o couro já foi retirado da carcaça - o que foi o procedimento na maioria dos casos aqui observados, mas sim no exame *ante mortem*.

Tumores pulmonares primários

Tumores epiteliais primários de pulmões de bovinos (Quadro 5) são usualmente observados como um achado incidental no abatedouro. Carcinomas são o neoplasma epitelial primário mais comuns em bovinos (Caswell & Williams 2016), especialmente adenocarcinomas e os carcinomas de células escamosas (Anderson & Sandison 1968). Adenocarcinomas pulmonares são derivados das células alveolares, das glândulas bronquiais ou do epitélio dos bronquíolos (Caswell & Williams 2016). A etiologia dos tumores pulmonares primários em bovinos é desconhecida.

Há poucos relatos de carcinoma de pequenas células (CPPCs) em bovinos (Caswell & Williams 2016). Podem apresentar-se como massas grandes e firmes, podendo ocupar até um terço da cavidade torácica (Piercy et al. 1993). Um dos tumores epiteliais primários do pulmão neste estudo era morfológicamente compatível com CPPC, o outro era um adenocarcinoma. O CPPC apresentava múltiplos nódulos macios ao corte, amarelos ou vermelhos, distribuídos aleatoriamente por todo o parênquima pulmonar (Fig.9A).

Quadro 5. Classificação dos tumores epiteliais primários do pulmão de bovinos (Caswell & Williams 2016)

Tumores epiteliais benignos	Tumores epiteliais malignos
Papiloma	Adenocarcinoma
Adenoma	Carcinoma de células escamosas
	Carcinoma adenoescamoso
	Carcinoma de glândulas bronquiais
	Carcinoma de grandes células
	Carcinoma de pequenas células
	Tumor neuroendócrino
	Blastoma pulmonar
	Carcinoma combinado
	Carcinossarcoma

O adenocarcinoma apresentou-se como uma massa solitária afetando apenas um lobo pulmonar. Ao corte era firme, brancacento e com pequenos cistos (Fig.9C).

Os CPPC em animais são assim classificados baseados na similaridade histológica aos CPPC de humanos (Stünzi et al. 1974). São massas compostas por pequenas células neoplásicas com citoplasma escasso que pode ser redondo, fusiforme ou poligonal (Caswell & Williams 2016). Neste caso, as células eram redondas ou fusiformes formando um manto difuso e frouxo, sustentado por um escasso estroma fibrovascular (Fig.9B). Os adenocarcinomas podem ser divididos em quatro padrões histológicos distintos: papilar, acinar, sólido e misto; os padrões papilar e acinar são os mais frequentes (Caswell & Williams 2016). O adenocar-

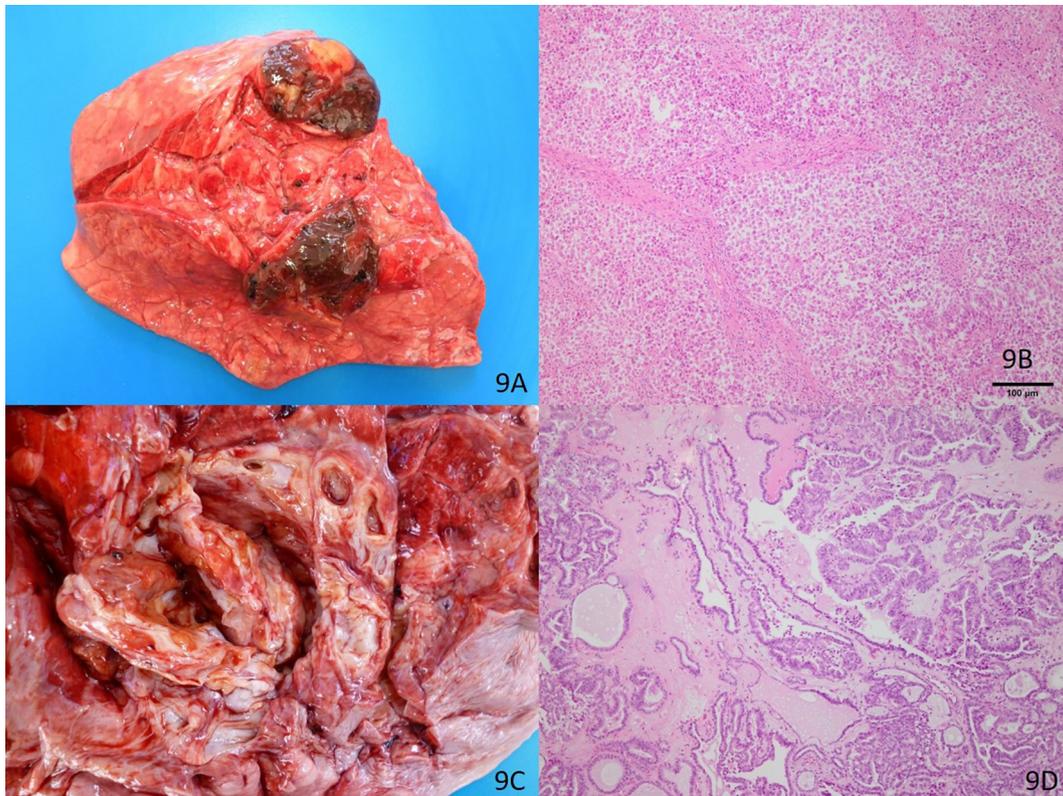


Fig.9. Tumores pulmonares primários. (A). Carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC). Nódulos amarelos recobertos por coágulos sanguíneos, distribuídos aleatoriamente por todo parênquima pulmonar. (B) Histopatologia de A mostrando células redondas ou fusiformes formando um manto difuso e frouxo, sustentado por um escasso estroma fibrovascular. HE, obj.10x. (C) Adenocarcinoma pulmonar. A massa afetava apenas um lobo pulmonar e apresenta múltiplos cistos ao corte. (D) Histopatologia de C. Observam-se células neoplásicas formando projeções papilíferas circundadas por um estroma fibroso. Há ácinos pulmonares dilatados multifocalmente. HE, obj.20x.

cinoma desse caso foi classificado como papilar devido à formação de projeções papilíferas com múltiplas camadas para o interior de ácinos neoplásicos (Fig.9D). As células possuíam um citoplasma colunar e núcleo redondo a oval, com cromatina agregada e limites citoplasmáticos indistintos. Envolvendo essas áreas observavam-se feixes de tecido conjuntivo fibroso.

Algumas vezes pode ser difícil diferenciar, tanto no exame macro- quanto no microscópico, os tumores primários de pulmão de metástases pulmonares. Quando ilhotas maiores de células neoplásicas de CPPC apresentam necro-

se central, podem assemelhar-se a detritos ceratinizados, conduzindo a um falso diagnóstico de carcinoma de células escamosas.

Adenocarcinoma mamário

Um caso deste estudo era de adenocarcinoma mamário. A mama estava aumentada de tamanho com múltiplas massas amareladas de, aproximadamente, 20 cm de diâmetro, com áreas hemorrágicas intercaladas por áreas esverdeadas (necrose) (Fig.10A). Microscopicamente, observaram-se células neoplásicas redondas a cuboides, com alta taxa mitótica

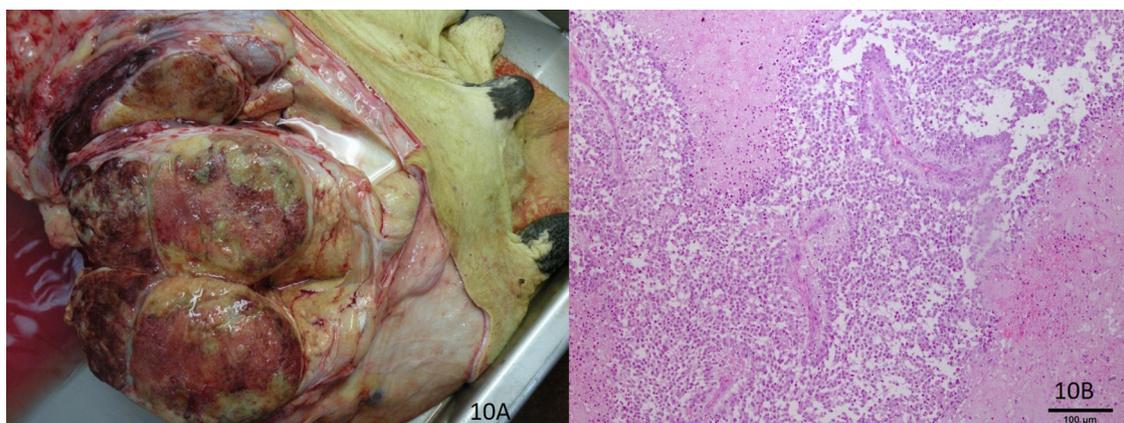


Fig.10. Adenocarcinoma da glândula mamária (A). Múltiplas massas amareladas de, aproximadamente, 20 cm de diâmetro, com áreas hemorrágicas intercaladas por áreas esverdeadas (necrose). (B) Histopatologia de A. As células neoplásicas formam um manto frouxo e, ocasionalmente, ácinos com necrose e hemorragia central. HE, obj.20x.

(até 15 mitoses por campo de grande aumento), arranjadas frouxamente e ocasionalmente formando ácidos com centro necrótico e hemorrágico (Fig.10B). Septos espessos de tecido conjuntivo dividiam o parênquima tumoral em lóbulos.

Embora comuns em cães e gatos (Schlafer & Foster 2016), neoplasmas da glândula mamária são raros em bovinos. Numa extensa revisão de tumores mamários na vaca, 22 tumores foram encontrados, dos quais apenas 5 eram adenocarcinomas (Povey & Osborne 1969). Numa outra revisão incluindo casos compilados desde 1902, encontraram-se 41 tumores, apenas 10 deles carcinomas (Ford et al. 1989). Na rotina de inspeção pós-abate nos EUA, em 13 milhões de úberes bovinos analisados nenhum tumor foi detectado (United States Department of Agriculture, 1945). Esses dados são intrigantes quando se considera que vacas leiteiras são mantidas em produção por muitos anos e vivem muito além do que é considerada a “idade do câncer”. Sugere-se que a lactação tenha efeito protetivo no desenvolvimento de tumores de mama em seres humanos (Lester 2015); a lactação quase constante em vacas poderia oferecer uma proteção semelhante. Metástases de neoplasmas mamários na vaca são raras, podendo ocorrer para linfonodos, pulmões, fígado, diafragma, pleura, pericárdio, rins e peritônio (Povey & Osborne 1969). No caso desse estudo, não foram observadas metástases.

Diagnósticos diferenciais para adenocarcinomas mamários devem incluir mastite, abscessos, hematomas, trauma seguido por cicatrizes, outros neoplasmas mamários epiteliais e mesenquimais e linfoma (Thibault et al. 1997).

Adenocarcinoma de endométrio

Dentre as espécies domésticas, o adenocarcinoma uterino ocorre mais frequentemente em bovinos (Schlafer & Foster 2016), sendo encontrado incidentalmente durante a inspeção *post mortem* de vacas velhas, acima de seis anos de idade (Kenneth & Svend 1976). Neste estudo, foi observado um caso desse tumor, tendo sido submetida para exame histopatológico apenas sua metástase pulmonar. A etiologia dos adenocarcinomas uterinos em vacas é desconhecida. As taxas de metástases para pulmões e linfonodos são relativamente altas em bovinos (Schlafer & Foster 2016).

Esses tumores são nódulos, solitários ou múltiplos, duros, brancos e de tamanhos variáveis localizados na parede uterina. Há acentuada desmoplasia (Barros et al. 1978) que leva a formação de umbilicações na superfície serosa (Schlafer & Foster 2016). Muitas vezes, durante a inspeção no abatedouro, somente mínimas alterações macroscópicas são vistas no útero, o que pode explicar o fato do tumor primário deste caso ter passado despercebido na inspeção *post mortem*. A metástase era caracterizada por múltiplos nódulos amarelos de aproximadamente 0,5 cm de diâmetro no parênquima pulmonar. Os septos interlobulares estavam distendidos por ar.

Histologicamente, adenocarcinoma uterino de bovinos é um tumor acentuadamente desmoplásico que invade difusamente todas as camadas da parede uterina (Barros et al. 1978). As células neoplásicas formam estruturas acinares e raramente projetam-se para o lúmen formando pequenas papilas (Kenneth & Svend 1976). Alguns ácidos podem assumir aspecto cístico, com restos necróticos, calcificados ou não, no seu interior (Barros et al. 1978). As células neoplásicas formam um epitélio cúbico ou colunar baixo, com limites citoplasmáticos distintos e quantidades moderadas de citoplasma eosinofílico (Barros et al. 1978).

Como muitas vezes o tumor primário passa despercebido à inspeção e apenas as metástases são observadas; elas apresentam a abundante desmoplasia que caracteristicamente acompanha os adenocarcinomas uterinos. Esse aspecto, observado neste caso, permitiu diferenciar adenocarcinoma uterino dos carcinomas primários de pulmão (Barros et al. 1978).

Fibroma interdigital

Um caso de fibroma interdigital foi observado neste estudo. Os termos fibroma e hiperplasia interdigital referem-se à hiperplasia do tecido fibroso denso da pele interdigital e tecido subcutâneo que ocorrem em resposta à irritação crônica. Essa reação proliferativa também é chamada de tiloma ou gabarro; a prevalência varia de 0,5%- 80,92% (Borges & Pitombo 2007).

A causa pode estar associada à irritação crônica decorrente de traumas ou acúmulo de dejetos e lama (Cruz et al. 2001). Além disso, a predisposição genética dos mestiços

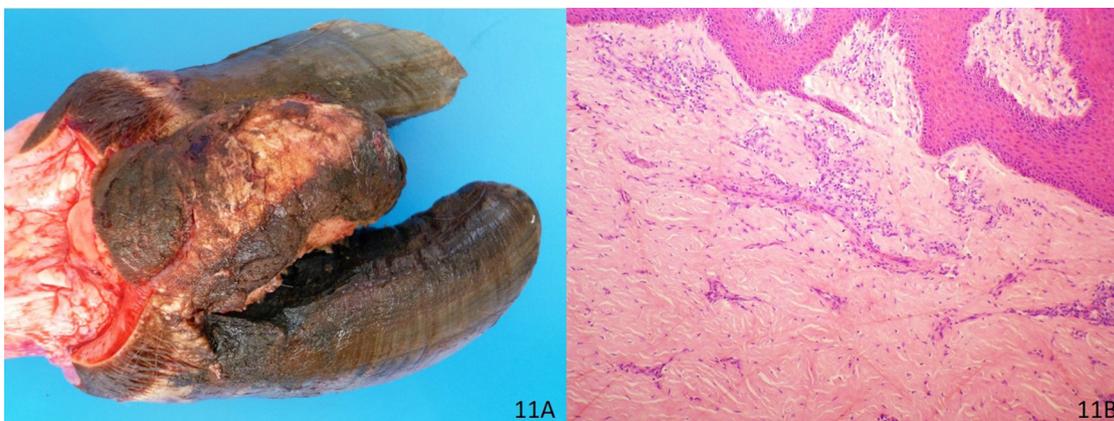


Fig.11. Fibroma interdigital. (A) Observa-se uma massa 12x8x3 cm, recoberta por crostas entre os dígitos de um membro pélvico. (B). Histopatologia de A. A massa é constituída por uma proliferação difusa de tecido conjuntivo fibroso bem diferenciado. HE, obj.10x.

zebuínos parece estar ligada ao excesso de tecido adiposo interdigital. No caso do bovino deste estudo não há dados quanto à etiologia.

No exame macroscópico observou-se uma massa entre os dígitos dos membros pélvicos com 12x8x3 cm, recoberta por crostas (Fig.11A). Ao corte era dura e formada por feixes de um tecido brancacento. Microscopicamente, havia proliferação difusa de tecido conjuntivo fibroso bem diferenciado (Fig.11B).

No diagnóstico diferencial devem ser consideradas outras doenças digitais de bovinos que possam culminar com lesões proliferativas no espaço interdigital (Borges & Pitombo 2007).

Hemangiossarcoma

Hemangiossarcomas são neoplasmas malignos que se originam do endotélio vascular sanguíneo (Goldschmidt & Hendrick 2002); são comuns em cães, mas apenas ocasionais em bovinos (Dukes et al. 1982), podendo afetar vários órgãos.

No caso deste estudo fragmentos de fígado, pulmão e baço foram encaminhados para análise. Macroscopicamente, o parênquima hepático estava marcadamente amarelo com áreas hemorrágicas multifocais. A cápsula hepática estava espessada, com áreas mineralizadas. Na pleura pulmonar havia áreas circulares de hemorragia com mineralização central. No baço havia nódulos vermelhos e friáveis de diferentes tamanhos, bem delimitados e envoltos por cápsula fibrosa. Foi concluído que o sítio anatômico primário deveria ter sido o fígado. As proliferações no baço e pulmão foram consideradas metástases, mas não se pode afastar uma origem multicêntrica. Histologicamente, as células neoplásicas eram marcadamente pleomórficas, poligonais ou ovais e, usualmente, formavam fendas ou canais vasculares. Outras lesões a serem consideradas no diagnóstico diferencial incluem fibrossarcomas, sarcomas pouco diferenciados (Goldschmidt & Hendrick 2002), hamartomas vasculares e telangiectasia.

Lipossarcoma

Há poucos relatos da variante maligna dos lipomas (lipossarcomas) em bovinos, os quais têm a origem consi-

derada como espontânea (Goldshmidt & Hendrick 2002). Sua aparência macroscópica varia conforme a quantidade de lipídeos produzidos pelas células neoplásicas. Alguns mimetizam lipomas, enquanto outros, como o caso observado nesse bovino, são firmes, branco-acinzentados e infiltram os tecidos adjacentes (Goldshmidt & Hendrick 2002). Neste caso, a massa media cerca de 20x15x5 cm e estava aderida a uma das costelas, causando destruição óssea. Multifocalmente havia múltiplos fragmentos ósseos e áreas de hemorragia (Fig.12A). Microscopicamente, era caracterizado por uma proliferação de células arredondas a fusiformes, arranjadas em ilhas ou feixes, que apresentavam vacúolos citoplasmáticos de diferentes tamanhos e núcleos pleomórficos comprimidos na periferia celular (Fig.12B). A classificação mais apropriada neste caso é de lipossarcoma pleomórfico (Goldschmidt & Hendrick 2002) uma vez que havia predominância de células altamente pleomórficas, associadas à presença de vacúolos intracitoplasmáticos. As células neoplásicas estavam sustentadas por um estroma fibroso e entre elas frequentemente se observavam lipócitos normais e áreas multifocais de necrose e hemorragia.

Mesotelioma

Mesoteliomas são tumores do mesotélio, um tipo especial de células epiteliais que revestem as membranas serosas (Carter et al. 2007). Mesoteliomas são neoplasmas raros. Em bovinos, ocorrem mais frequentemente como um neoplasma congênito no feto ou em terneiros (Uzal et al. 2016). São frequentemente múltiplos e podem envolver as superfícies serosas, parietal e visceral, das cavidades pleural, pericárdica ou peritoneal (Carter et al. 2016). Em bovinos, ocorrem mais frequentemente na cavidade abdominal do que no tórax (Uzal et al. 2016). No caso encontrado em um bovino deste estudo foram observados múltiplos nódulos e placas coalescentes amarelas, que variavam entre 0,1 a 3 cm de diâmetro sobre o omento e peritônio. Muitas vezes as placas formavam pequenos agregados com 4x2x0,2 cm, macios ao corte. Microscopicamente, mesoteliomas podem ser epitelioides, ou sarcomatoides, ou mais comumente apresentar um padrão bifásico (Carter et al. 2007). No caso deste estudo observaram-se células epiteliais prolifera-

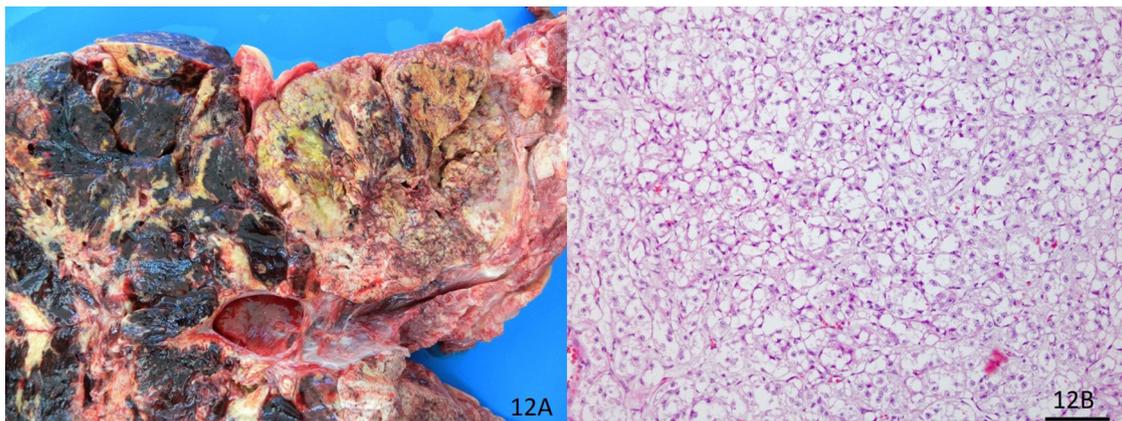


Fig.12. Lipossarcoma. (A) Massa na cavidade pleural fixada em uma das costelas, medindo cerca de 20x15x5 cm, amarela, com áreas de hemorragia e com múltiplos cistos. Ao corte possui fragmentos ósseos. (B) Histopatologia de A. Células arredondas ou fusiformes proliferadas desorganizadamente ou arranjadas em ilhas ou feixes. As células apresentam vacúolos citoplasmáticos de diferentes tamanhos e núcleos pleomórficos comprimidos na periferia celular. HE, obj.20x.

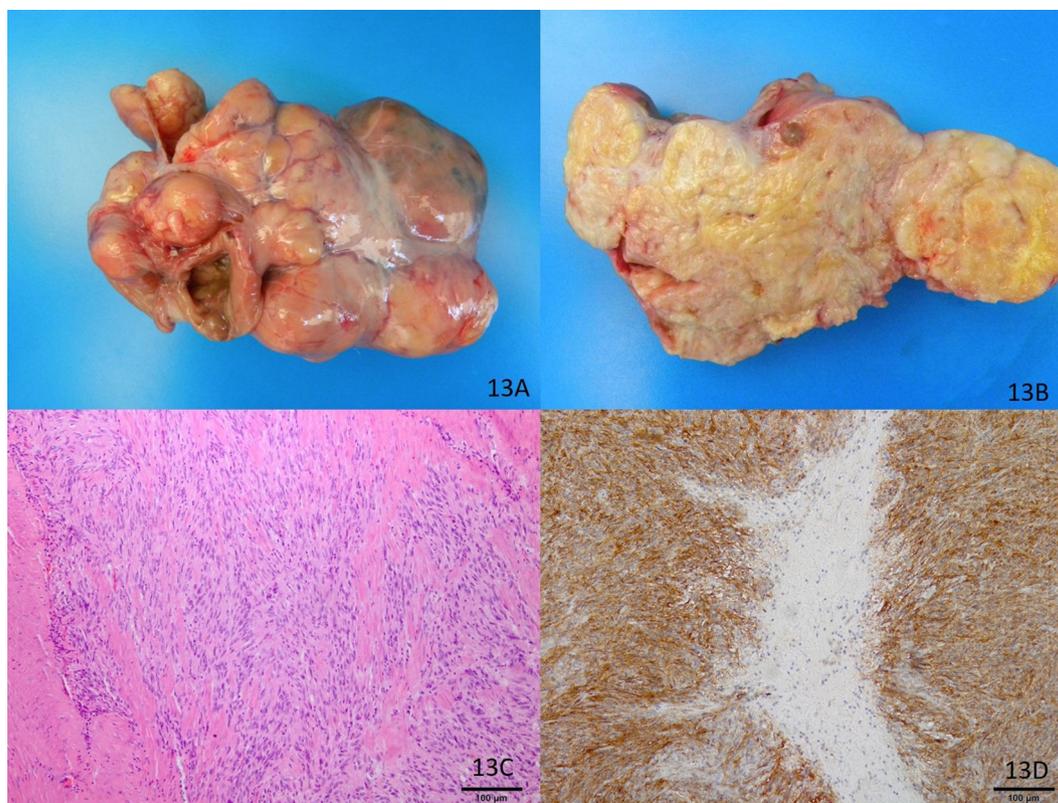


Fig.13. Tumor estromal gastrointestinal em um bovino. (A) Há uma massa de, aproximadamente, 15x10x5 cm, multilobulada, circundando a parede do intestino delgado (um corte transversal da luz do intestino é visto na porção inferior esquerda da foto) e obstruindo parte do lúmen intestinal. (B) Corte longitudinal da massa tumoral mostrando a superfície de corte brancacenta com estrias amarelas. (C) Histopatologia de A-B. Células fusiformes ou ovoides proliferadas, altamente pleomórficas, formando feixes que se entrelaçam em diferentes direções. HE, obj.10x. (D) Imuno-histoquímica de A-B. Forte marcação positiva das células intersticiais de Cajal para c-kit (CD117). Células intersticiais de Cajal são encontradas no trato gastrointestinal e são parte do sistema de marca-passo cardíaco na parede intestinal. Essas células são positivas para CD117 na imuno-histoquímica, enquanto as células musculares lisas são negativas. IHQ, obj.10x.

radar formando papilas, circundadas por abundante tecido conjunto fibroso e áreas de mineralização. As células epitelioides eram cúbicas ou colunares, com bordas distintas, citoplasma abundante e núcleo redondo a oval, com cromatina frouxa.

Macroscopicamente, mesoteliomas devem ser diferenciados de adenocarcinomas metastáticos, tuberculose, actinobacilose e outras infecções granulomatosas, como as causadas por actinobacilose e esofagostomose, ambas as lesões observadas previamente nesse estudo em outros bovinos abatidos. Embora muito semelhantes, essas três lesões possuem características que auxiliam na diferenciação. Na actinobacilose é comum a observação de pequenos pontos amarelos no centro da lesão, os quais quando pressionados deixam fluir pus (Tessele et al. 2014). A migração por larvas de *Oesophagostomum* sp. quando ocorre induz piogranulomas (Tessele et al. 2013).

Tumor estromal gastrointestinal

A expressão “tumor estromal gastrointestinal” (GIST) tem sido usada para descrever um grupo específico de tumores mesenquimais não linfoides que possui origem na parede do trato gastrointestinal de humanos e no trato gastrointestinal de cães, macacos e cavalos. Não há relatos na literatura em ruminantes (Cooper & Valentine 2002).

GISTs não são distinguidos dos tumores de músculo liso em colorações de rotina como a hematoxilina e eosina. É proposto que os GISTs possuem origem das células intersticiais (miofibroblastos) de Cajal (Cooper & Valentine 2002, Uzal et al. 2016). Células intersticiais de Cajal são encontradas no trato gastrointestinal e são parte do sistema de marca-passo cardíaco na parede intestinal. Essas células são positivas para CD117 na imuno-histoquímica, enquanto as células musculares lisas são negativas.

GISTs podem afetar ceco, duodeno, estômago e mesentério. No caso deste estudo, uma massa de, aproximadamente, 15x10x5 cm, multilobulada, circundava a parede do intestino delgado e obstruía parte do lúmen intestinal (Fig.13A,B). Metástases não foram encontradas.

GISTs podem ser divididos em quatro padrões morfológicos básicos, que podem ser vistos tanto em humanos quanto em animais: (1) padrão estoriforme, caracterizado por células fusiformes em um padrão mais ou menos estoriforme conforme o grau de diferenciação celular; (2) padrão mixoide, caracterizado por células alongadas a poligonais proliferadas de forma escassa em uma matriz mixoide; (3) padrão fascicular, em que células fusiformes entrelaçam-se em feixes. Esses tumores são altamente vasculares, com áreas extensas de hemorragia e necrose. (4) E padrão epitelióide, que é caracterizado por ilhas de células

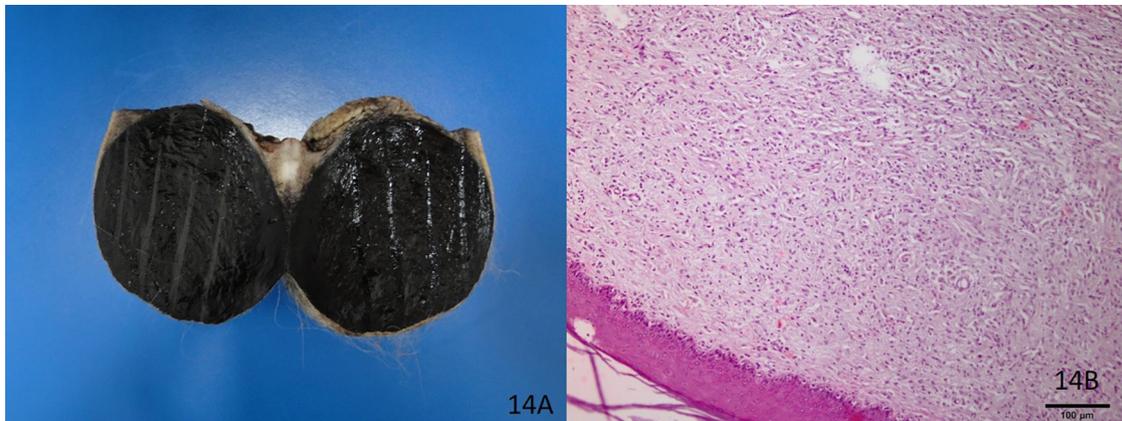


Fig.14. Tumor melanocítico em um bovino. (A) Nódulo no tegumento da região mamária. Massa de 9,5x7,5x7,5 cm firme ao corte e com a superfície de corte lisa e preta. (B) Histopatologia de A. Observam-se células redondas ou fusiformes proliferadas formando um manto na derme superficial e profunda. Lâmina tratada com peróxido de hidrogênio durante 10 dias para retirada da melanina. HE, obj.20x.

redondas a poligonais, separadas por um estroma escasso (Head et al. 2003). As células neoplásicas do tumor do bovino deste estudo apresentaram-se como células fusiformes a ovoides, altamente pleomórficas, formando feixes que se entrelaçavam em diferentes direções, como em um padrão estoriforme (Fig.13C).

GISTs devem ser diferenciados de tumores originários do músculo liso (leiomioma e leiomiossarcoma). A técnica de imuno-histoquímica (IHQ) é necessária para essa distinção. No presente caso houve forte marcação positiva para c-kit (CD117) (Fig.13D) - as células intersticiais de Cajal são reativas para esse anticorpo enquanto as células musculares lisas não (Frost et al. 2003) - o que confirma nosso diagnóstico. Expressão de actina pode ocorrer em alguns GISTs que possuem diferenciação para músculo liso, enquanto que a reação para desmina é negativa. No caso aqui relatado, houve marcação positiva para actina de músculo liso e actina muscular, mas não para desmina.

Macroscopicamente esses tumores podem ser confundidos com linfoma intestinal, como ocorreu nesse caso, devido à aparência firme, branco-amarelada homogênea e discretamente lobulada que os linfomas apresentam (Barros 2007).

Tumores melanocíticos

Tumores melanocíticos são neoplasmas de melanócitos originários da crista neural (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). Podem ser divididos em lentigo (lentigo simplex), melanocitoma (melanoma benigno, nevo melanocítico), melanocitoma de células balanosas, melanocitoma-acantoma (melanoacantoma) e melanoma maligno (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). Em bovinos, representam, aproximadamente, 6% de todos os tumores, ocorrendo mais comumente na pele e tecido subcutâneo, tendo uma maior tendência a serem benignos (Crowell et al. 1973, Miller et al. 1995).

A etiopatogênese dos tumores melanocíticos em bovinos, em grande parte, é desconhecida. Em bovinos, os tumores melanocíticos podem invadir o tecido subcutâneo e são, com frequência, marcadamente pigmentados, o que facilita o diagnóstico. Neoplasmas melanocíticos amelanóticos não foram relatados em bovinos. No bovino desse estudo havia uma massa de 9,5x7,5x7,5 cm na pele da região

mamária, firme ao corte e com a superfície de corte lisa e preta (Fig.14A). Cortes do neoplasma deste caso, foram decolorados com peróxido de hidrogênio a 10% durante 10 dias, para visualização das células tumorais e possibilitando o diagnóstico da variante benigna (melanocitoma) do neoplasma (Fig.14B).

Embora a pigmentação de tumores melanocíticos facilite o diagnóstico, outros neoplasmas cutâneos, como sarcoma melânico, podem apresentar aparência semelhante, assim como a melanose cutânea (Infante Gil 2000).

REFERÊNCIAS

- Anderson L.J. & Sandison A.T. 1967. Tumors of the liver in cattle, sheep, and pigs. *Cancer* 21:289-301.
- Barros C.S.L. 2007. Doenças víricas: leucose bovina, p.159-169. In: Riet-Correa F, Schild A.L., Lemos R.A.A. & Borges J.R.J. (Eds), *Doenças de Ruminantes e Equídeos*. vol. 1. 3ª ed. Pallotti, Santa Maria.
- Barros C.S.L., Barros S.S., Santos M.N. & Abaid F. 1978. Adenocarcinoma de útero em bovino. *Rev. Cento de Ciência Rurais*. 8:277-281.
- Borges J.R.J. & Pitombo C.A. 2007. Doenças digitais de etiologia incerta ou secundárias: pododermatite do paradigma, p.519-522. In: Riet-Correa F, Schild A.L., Lemos R.A.A. & Borges J.R.J. (Eds), *Doenças de Ruminantes e Equídeos*. vol. 2. 3ª ed. Pallotti, Santa Maria.
- Brandly P.J. & Migaki G. 1963. Types of tumors found by federal meat inspectors in an eight year survey. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 108:1872-1879.
- Cantile C. & Youssef S. Nervous system, p.250-406. In: Maxie M.G. (Ed.), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Vol.2. 6th ed. Elsevier, St. Louis.
- Carter D., True L. & Otis C.N. 2007. Serous membranes, p.547-562. In: Mills S.E. (Ed.), *Histology for Pathologists*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Caswell J.L. & Williams K.J. 2016. Respiratory system, p.465-591. In: Maxie M.G. (Ed.), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Vol. 1. 6th ed. Elsevier, St. Louis.
- Cianciolo R. & Mohr F.C. 2016. Urinary system, p.376-464. In: Maxie M.G. (Ed.), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Vol.2. 6th ed. Elsevier, St. Louis.
- Cooper B.J. & Valentine B.A. 2002. Tumors of muscle, p.319-363. In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. 4th Iowa State Press, Ames.
- Crowell W.A., Chandler E.W. & Williams D.J. 1973. Melanoma in cattle: fine structure and report of two cases. *Am. J. Vet. Res.* 34:1591-1593.
- Cruz C.E.F., Driemeier D., Cerva C. & Corbellini L.G. 2001. Clinical and epidemiological aspects of bovine digital lesions in southern Brazil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 53:654-657.

- Cullen J.M. & Popp J.A. 2002. Tumors of the liver and gall bladder, p.483-508. In: Meuten D.J. (Ed.), Tumors in Domestic Animals. 4th Iowa State Press, Ames.
- Dukes T.W., Bundza A. & Corner A.H. 1982. bovine neoplasms encountered in Canadian slaughterhouses: A summary. *Can. Vet. J.* 23:28-30.
- Figuera R.A. & Barros C.S.L. 2004. Linfossarcoma intracerebral em bovino. *Ciência Rural* 34:943-945.
- Ford T.S., Ross M.W., Acland H.M. & Madison J.B. 1989. Primary teat neoplasia in two yearling heifers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195:238-239.
- Frost D., Lasota J. & Miettinen M. 2003. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: A histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. *Vet. Pathol.* 40:42-54.
- Gava A., Neves D.S., Gava D., Moura T.S., Schild A.L. & Riet-Correa F. 2002. Bracken fern (*Pteridium aquilinum*) poisoning in cattle in Southern Brazil. *Vet. Human Toxicol.* 44:362-365.
- Goldschmidt M.H. & Hendrick M.J. 2002. Tumors of skin and soft tissues, p.45-118. In: Meuten D.J. (Ed.), Tumours in Domestic Animals. 4th ed. Iowa State Press, Ames.
- Gopal T. & Leipold H.W. 1979. Lipomeningocele in a calf. *Vet. Pathol.* 16:610-612.
- Grist A. 2008. Bovine Meat Inspection: Anatomy, Physiology and Disease Conditions. 2nd ed. Nottingham University Press, Nottingham.
- Head K.W., Cullen J.M., Dubielzig R.R., Else R.W., Misdorp W., Patnaik A.K., Tateyama S. & Van der Gaag I. 2003. Histological classification of tumors of the alimentary system of domestic animals World Health Organization International vol. 10. Series Editor, Washington.
- Infante Gil J. 2000. Manual de Inspeção Sanitária de Carnes. 2ª ed. Vol. 2. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa.
- 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.
- Kenneth M. & Svend W.N. 1976. Tumours of the female genital tract. *Bull World Health Organ.* 53:217-226.
- Kenny J.E. 1944. Some observations on bovine neoplasia. *Vet. Rec.* 56:69-71.
- Lester S.C. 2015. The breast, p.1343-1070. In: Kumar V., Abbas A.K. & Aster J.C. Robbins and Cotran Pathological Basis of Disease, 9th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Maclachlan N.J. & Kennedy P.C. 2002. Tumors of the genital systems, p.547-573. In: Meuten D.J. (Ed.), Tumors in Domestic Animals. 4th Iowa State Press, Ames.
- Mauldin E.A. & Peters-Kennedy J. 2016. Integumentary system, p.509-736. In: Maxie M.G. (Ed.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol. 1. 6th ed. Elsevier, St. Louis.
- Max D.T. 2007. The Family That Couldn't Sleep: A Medical Mystery, p.167. Random House, New York.
- Maxie M.G. & Miller M.A. 2016. Introduction to the diagnostic process, p.1-15. In: Maxie M.G. (Ed.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol. 1. 6th ed. Elsevier, St. Louis.
- Miller M.A., Weaver A.D., Stogsdill J.R., Fischer J.M., Kreeger S.L. & Turk J.R. 1995. Cutaneous melanocytomas in 10 young cattle. *Vet. Pathol.* 32:479-484.
- Ministério da Agricultura. 1980. Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (R.I.I.S.P.O.A.). Aprovado pelo decreto no. 30690 de 20.03.52, alterado pelo decreto nº 1255, de 25.06.52. Brasília. 66p.
- Pereira W.L.A., Silva A.W.C. & Pinto M.N. 2007. Feocromocitoma em bovinos de abate: relatos de casos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 59:301-305.
- Peterman S.B., Steiner R.E. & Bydder G.M. 1984. Magnetic resonance imaging of intracranial tumors in children and adolescents. *Amer. J. Neuroradiol.* 5:703-709.
- Piercy D.W., Cranwell M.P. & Wonnacott B.J. 1993. Anaplastic small cell carcinoma of the lung in a six-month-old Friesian calf. *Vet Rec.* 132:386-387.
- Povey R.C. & Osborne A.D. 1969. Mammary gland neoplasia in the cow. A Review of the literature and report of a fibrosarcoma. *Path. Vet.* 6:502-512.
- Rosol T.J. & Gröne A. 2016. Endocrine glands, p.269-357. In: Maxie M.G. (Ed.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. vol.3. 6th ed. Elsevier, St. Louis.
- Sandison A.T. & Anderson L.J. 1968. Tumors of the kidney in cattle, sheep, and pigs. *Cancer* 21:727-742.
- Santos R.L., Nascimento E.F. & Edwards J. 2011. Sistema reprodutivo feminino, p.798-854. In: Santos R.L. & Alessi A.C. (Ed.), Patologia Veterinária. Roca, São Paulo.
- Schlafer D.H. & Foster R.A. 2016. Female genital system, p.258-464. In: Maxie M.G. (Ed.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. vol.3. 6th ed. Elsevier, St. Louis.
- Stünzi H., Head K.W. & Nielsen S.W. 1974. Tumours of lungs. *Bull. Wild. Hlth. Org.* 50:9-19.
- Tessele B., Brum J.S. & Barros C.S.L. 2013. Lesões parasitárias encontradas em bovinos abatidos para consumo humano. *Pesq. Vet. Bras.* 33:873-889.
- Tessele B., Martins T.B., Vielmo A. & Barros C.S.L. 2014. Lesões granulomatosas encontradas em bovinos abatidos para consumo. *Pesq. Vet. Bras.* 38:763-769.
- Tessele B., Rissi D.R., Langohr I.M., Vielmo A. & Barros C.S.L. 2015. Mixed apocrine adenocarcinoma of the tail in a cow. *Braz. J. Vet. Pathol.* 8:72-75.
- Thibault S., Mikaelian I., Dubreuil P., Drolet R. & Couture Y. 1997. Mammary fibroadenoma in a heifer. *Can Vet J.* 38:785-786.
- United States Department of Agriculture. 1945. Yearbook, United States Department of Agriculture.
- Uzal F.A., Plattner B.L. & Hostetter J.M. 2016. Alimentary system, p.1-257. In: Maxie M.G. (Ed.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. vol.2. 6th ed. Elsevier, St. Louis.
- Valli V.E.O., Kiupel M. & Benzle G.J.M. 2016. Hematopoietic system, p.102-268. In: Maxie M.G. (Ed.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. vol.3. 6th ed. Elsevier, St. Louis.
- Wright B.J. & Conner G.H. 1968. Adrenal neoplasms in slaughtered cattle. *Cancer Res.* 28:251-263.
- Zettner A. & Netsky M. 1960. Lipoma of the corpus callosum. *J. Neuropathol. Exper. Neurol.* 19:305-319.