

Síndrome cistadenocarcinoma renal-dermatofibrose nodular em um canino da raça Pastor Alemão - Relato de caso

Renal cystadenocarcinoma-nodular dermatofibrosis syndrome in a German Shepherd canine - Case report

Síndrome de cistadenocarcinoma renal-dermofibrosis nodular en un canino Pastor Alemán - Reporte de caso

Recebido: 05/07/2022 | Revisado: 18/08/2022 | Aceito: 19/08/2022 | Publicado: 27/08/2022

Andressa Trindade Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4766-3197>
Universidade de Cruz Alta, Brasil
E-mail: andressa2018.mv@gmail.com

Stéfani dos Santos Torres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7466-7762>
Universidade de Cruz Alta, Brasil
E-mail: stefanistorres@hotmail.com

Magale Dallaporta Furquim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6412-9223>
Universidade de Cruz Alta, Brasil
E-mail: magdallaporta@gmail.com

Fabiano da Rosa Venancio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4769-9360>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: fabianodarosavenancio@gmail.com

Rodrigo Bastos da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9652-3679>
Universidade de Cruz Alta, Brasil
E-mail: rbastos@unicruz.edu.br

Lara Seffrin Dutra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9372-9404>
Universidade Federal de Santa Maria, Brasil
E-mail: larasdutra@gmail.com

Ketina Andréa Müller

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8830-9392>
Universidade de Cruz Alta, Brasil
E-mail: ketina.andrea@hotmail.com

Luciana Helena Huff

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4623-3881>
Universidade de Cruz Alta, Brasil
E-mail: luciana_huff@hotmail.com

Elisa Simone Viégas Salles

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3033-9876>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: esvsallis@yahoo.com.br

Taina dos Santos Alberti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7568-8143>
Universidade de Cruz Alta, Brasil
E-mail: taina_alberti@yahoo.com

Resumo

O objetivo deste trabalho é descrever os aspectos clínicos, ultrassonográficos, séricos e anatomopatológicos de cistadenocarcinoma renal-dermatofibrose nodular (SCRDN) em um canino fêmea, da raça Pastor Alemão de oito anos de idade atendido no Hospital Veterinário da Universidade de Cruz Alta (HV/UNICRUZ). O animal apresentava histórico de algia abdominal e vômito. No exame clínico observou-se um nódulo no membro posterior esquerdo. O animal foi submetido a exames complementares de ultrassonografia, hematologia, perfil bioquímico e citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) do nódulo cutâneo. Na ultrassonografia foi detectado aumento dos rins e presença de vacúolos anecoicos distribuídos pelo órgão. No perfil bioquímico havia aumento nos níveis de ureia e creatinina. Devido evolução do quadro a paciente foi eutanasiada e encaminhada ao Laboratório de Patologia Veterinária da UNICRUZ (LPV/UNICRUZ). Durante a necropsia observou-se rins aumentados, com superfície bosselada e áreas de

aderência do omento. Ao corte estes eram císticos, multiloculados e preenchidos por material ora líquido e vinoso ora hemorrágico, de aspecto necrótico. Fragmentos de todos os órgãos foram coletados, fixados em formalina 10% tamponada. Após 48 horas as amostras foram clivadas e processadas rotineiramente para confecção de lâminas histológicas. Na avaliação microscópica do rim observou-se áreas de cistificação, revestidas por epitélio cuboidal neoplásico e, ocasionalmente, áreas sólidas destas células tumorais em meio ao parênquima renal. Observou-se, ainda, áreas de fibrose intersticial, degeneração e necrose tubular e espessamento da cápsula renal, com áreas de hemorragia subcapsular. O diagnóstico de cistadenocarcinoma renal foi baseado no histórico, exames de imagem e bioquímico, confirmado pelos achados macroscópicos e histopatológicos.

Palavras-chave: Achados macroscópicos; Carcinoma; Histopatologia; Neoplasia renal.

Abstract

The objective of this study is to describe the clinical, ultrasound, serum and anatomopathological aspects of renal cystadenocarcinoma-nodular dermatofibrosis (SCRDN) in an eight-year-old female German Shepherd dog treated at the Hospital Veterinário of Universidade de Cruz Alta (HV/ UNICRUZ). The animal had a history of abdominal pain and vomiting. Clinical examination revealed a nodule in the left hind limb. The animal was submitted to complementary examinations of ultrasound, hematology, biochemical profile and fine needle aspiration cytology (FNAC) of the cutaneous nodule. Ultrasonography detected enlargement of the kidneys and the presence of anechoic vacuoles distributed throughout the organ. In the biochemical profile there was an increase in the levels of urea and creatinine. Due to the evolution of the condition, the patient was euthanized and referred to the Laboratório de Patologia Veterinária at UNICRUZ (LPV/UNICRUZ). During necropsy, enlarged kidneys were observed, with a bossed surface and areas of omentum adherence. When cut, they were cystic, multiloculated and filled with material either liquid and red or hemorrhagic, with a necrotic appearance. Fragments of all organs were collected, fixed in 10% buffered formalin. After 48 hours, the samples were routinely cleaved and processed to make histological slides. In the microscopic evaluation of the kidney, areas of cystification were observed, covered by neoplastic cuboidal epithelium and, occasionally, solid areas of these tumor cells in the middle of the renal parenchyma. We also observed areas of interstitial fibrosis, tubular degeneration and necrosis and thickening of the renal capsule, with areas of subcapsular hemorrhage. The diagnosis of renal cystadenocarcinoma was based on the history, imaging and biochemical tests, confirmed by macroscopic and histopathological findings.

Keywords: Macroscopic findings; Carcinoma; Histopathology; Kidney neoplasm.

Resumen

El objetivo de este estudio es describir los aspectos clínicos, ecográficos, séricos y anatomopatológicos de la dermatofibrosis nodular cistadenocarcinoma renal (SCRDN) en una perra pastor alemán de ocho años de edad atendida en el Hospital Veterinario de la Universidad de Cruz Alta (HV /UNICRUZ). El animal tenía antecedentes de dolor abdominal y vómitos. El examen clínico reveló un nódulo en la extremidad posterior izquierda. El animal fue sometido a exámenes complementarios de ultrasonido, hematología, perfil bioquímico y citología por aspiración con aguja fina (CAAF) del nódulo cutáneo. La ecografía detectó agrandamiento de los riñones y la presencia de vacuolas anecoicas distribuidas por todo el órgano. En el perfil bioquímico hubo aumento de urea y creatinina. Debido a la evolución del cuadro, el paciente fue sacrificado y remitido al Laboratorio de Patología Veterinaria de la UNICRUZ (LPV/UNICRUZ). Durante la necropsia se observaron riñones aumentados de tamaño, con superficie abombada y áreas de adherencia del epiplón. Al corte eran quísticos, multiloculados y llenos de material líquido y rojo o hemorrágico, de aspecto necrótico. Se recogieron fragmentos de todos los órganos, se fijaron en formalina tamponada al 10%. Después de 48 horas, las muestras se escindieron y procesaron de forma rutinaria para hacer portaobjetos histológicos. En la evaluación microscópica del riñón se observaron áreas de cistificación recubiertas por epitelio cúbico neoplásico y, ocasionalmente, áreas sólidas de estas células tumorales en medio del parénquima renal. También se observaron áreas de fibrosis intersticial, degeneración y necrosis tubular y engrosamiento de la cápsula renal, con áreas de hemorragia subcapsular. El diagnóstico de cistadenocarcinoma renal se basó en la anamnesis, pruebas de imagen y bioquímicas, confirmadas por hallazgos macroscópicos e histopatológicos.

Palabras clave: Hallazgos macroscópicos; Carcinoma; Histopatología; Neoplasia renal.

1. Introdução

Neoplasias renais primárias são tumores incomuns em animais domésticos, sendo na espécie canina normalmente malignas e de origem epitelial (Meuten, 2017). Nesta espécie, os tumores renais de origem primária representam apenas 0,3 a 1% dos diagnósticos de neoplasias (Langohr et al., 2002; Kobayashi et al., 2008; Santos & Alessi, 2017) e em algumas raças, principalmente no Pastor Alemão, podem ter origem hereditária devido mutação no gene foliculina (FLCN, anteriormente BHD), presente no cromossomo 5 (Lingaas et al., 2003; Bonsdorff et al., 2009; Presler et al., 2009). As mutações neste gene estão comumente associadas ao desenvolvimento de uma síndrome caracterizada por neoplasias renais primárias, nódulos

cutâneos e leiomiomas uterinos, denominada de síndrome cistadenocarcinoma renal-dermatofibrose nodular (SCRDN) (McGavin & Zachary, 2013; Zanatta et al., 2013).

A SCRDN é observada, principalmente, em animais com idade média de oito anos, não havendo predisposição sexual. Os animais acometidos apresentam nódulos cutâneos, normalmente recidivantes e sinais de insuficiência renal (Grezzana et al., 2014). O diagnóstico clínico desta síndrome é difícil, pois as lesões cutâneas e sinais de insuficiência renal nem sempre são observados concomitantemente, sendo, na maioria dos casos, o diagnóstico realizado apenas post mortem (Thompson et al., 2019).

A dermatofibrose nodular é uma das principais manifestações clínicas relacionadas a SCRDN (McGavin & Zachary, 2013; Thompson et al., 2019). Os nódulos também denominados de nevos colagenosos variando em número e tamanho (0,5 a 5 cm de diâmetro), sendo encontrados principalmente ao longo dos membros, dorso e cabeça (Suter et al., 1983; Lium & Moe, 1985; Moe & Lium, 1997; Miller et al., 2013). As lesões renais são, na maioria dos casos, bilaterais, multifocais e císticas, preenchidas por líquido gelatinoso, límpido ou marrom avermelhado, por vezes, contendo áreas de aspecto necrótico (Lium & Moe, 1985; Meuten, 2017). As apresentações morfológicas podem variar de cistos, lesões hiperplásicas, cistadenomas e cistadenocarcinomas, ocorrendo uma provável progressão destas lesões de acordo com a evolução do caso (Lium & Moe 1985; Meuten, 2017; Thompson et al., 2019).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é relatar os aspectos clínicos, ultrassonográficos, séricos e anatomopatológicos de um caso de cistadenocarcinoma renal em um canino da raça Pastor Alemão.

2. Metodologia

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade de Cruz Alta (HV/UNICRUZ) um canino fêmea, da raça Pastor Alemão de oito anos de idade, com histórico de vômito. No exame clínico observou-se algia abdominal e um nódulo cutâneo no membro posterior esquerdo. Foram requisitados exames complementares de ultrassonografia, hemograma e perfil bioquímico. Também foi realizada citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) do nódulo cutâneo. A paciente recebeu tratamento clínico de suporte, porém, devido a piora do quadro clínico o animal foi submetido à eutanásia e encaminhada ao Laboratório de Patologia Veterinária da UNICRUZ. A necropsia foi realizada de acordo com a técnica descrita por Bonel et al., (2020). Fragmentos de todos os órgãos foram coletados e fixados em solução de formalina a 10% tamponada. Após 48 horas as amostras foram clivadas, processadas rotineiramente, incluídas em parafina, cortadas em secções de 5µm de espessura e coradas pela técnica de rotina hematoxilina e eosina (HE), e posteriormente avaliadas em microscopia óptica.

3. Resultados

Durante a avaliação clínica a paciente apresentava tempo de reperfusão capilar (TRC) de dois segundos, mucosas normocoradas, diarreia, algia abdominal à palpação e um nódulo cutâneo no membro posterior esquerdo. Após avaliação clínica foi instituída terapia de suporte com Buscopan® 1,8ml IV, 12/12h, Tramal® 2,8ml SC, 12/12h, Ondansetrona® 3,5ml IV, 12/12h, Omeprazol® 4,5ml IV, 24/24h, Cefalotina® 3,5ml IV, 8/8h e Ringer com Lactato® 1 litro, IV, SID. O resultado do exame bioquímico demonstrou níveis de creatinina de 8,64mg/dL (VR: 0,5-1,5mg/dL) e de ureia 121,36g/dL (VR: 21,4-59,92 g/dL). Dois dias após implementação da terapia os níveis de creatinina (8,94mg/dL) e ureia (156,91g/dL) continuaram aumentando. Na ultrassonografia abdominal os rins estavam aumentados e exibiam múltiplas vacuolizações anecoicas no parênquima (Figura 1 A e B).

Figura 1. Exame ultrassonográfico de canino com cistadenocarcinoma renal. 1A – Rim direito medindo 13,28x8,04cm, com perda da relação corticomedular e com vacúolos anecoicos em meio ao parênquima. 1B – Rim esquerdo medindo 8,36x4,87cm, exibindo as mesmas.

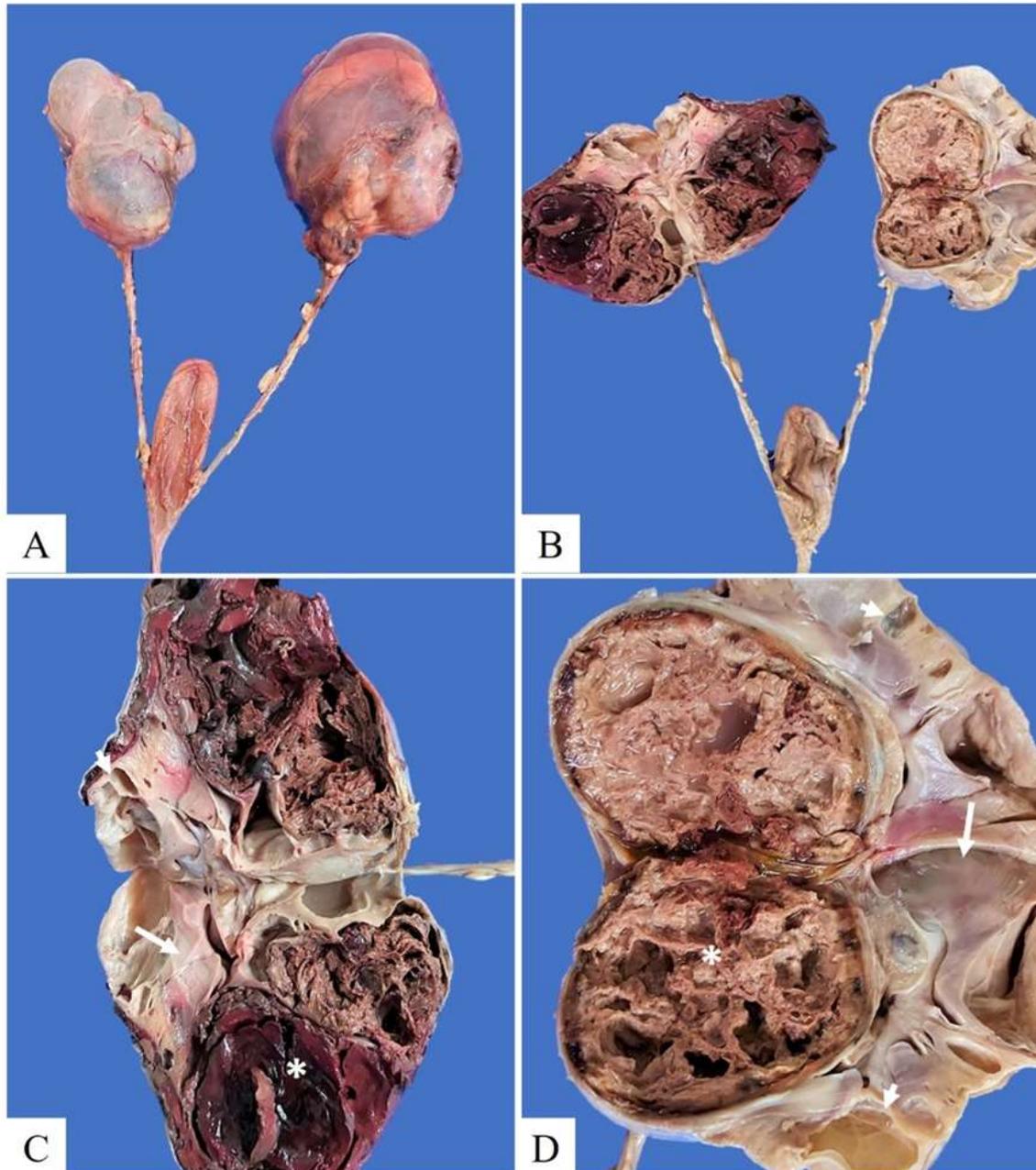


Fonte: Autores.

Segundo os tutores, o nódulo cutâneo tinha evolução de aproximadamente um ano. Macroscopicamente era macio, despigmentado, recoberto por pelos e media cerca de três centímetros. Na avaliação citológica foi observada alta celularidade, com presença de células pleomórficas, as quais arranjavam-se em monocamada, pequenos “clusters” e, por vezes, exibiam arranjos acinares e individualizados. As células apresentavam citoplasma moderadamente basofílico, indistinto, com vacuolização perinuclear. Somado a isso, o núcleo apresentava cromatina grosseira, ora excêntrica ora centralizada. Os nucléolos eram proeminente e variavam de únicos a múltiplos. Havia alto grau de displasia, alta relação núcleo citoplasma, anisocitose, anisocariose, cariomegalia, binucleação e figuras de mitose. Devido a indiferenciação celular o diagnóstico citológico foi inconclusivo, entretanto, não foram enviadas amostras para análise histopatológica.

Devido a evolução do quadro a paciente foi submetida a eutanásia e encaminhada para necropsia. Durante a necropsia observou-se rins aumentados de tamanho, com superfície capsular bosselada e com áreas aderidas ao omento (Figura 2 A). Ao corte estes eram císticos, multiloculados e preenchidos por material ora líquido e vinoso ora hemorrágico, de aspecto necrótico (Figura 2 B, C, D). Os ureteres de ambos os rins se apresentavam levemente dilatados (Figura 2 A e B).

Figura 2. Aspecto macroscópico de cistadenocarcinoma renal em canino. 2A – Peça anatômica composta por rins, ureteres e bexiga. Os rins apresentam-se aumentados de tamanho, com forma irregular e superfície bosselada. 2B – Superfície de corte dos rins. Perda da arquitetura normal do parênquima renal, com substituição deste por lesões císticas e sólidas de aspecto necrótico e hemorrágico. 2C e 2D – Superfície de corte dos rins, evidenciando resquícios do parênquima renal normal (seta grande), múltiplas cavidades císticas de tamanho variado (setas curtas) e extensas áreas de aspecto necrótico (*).

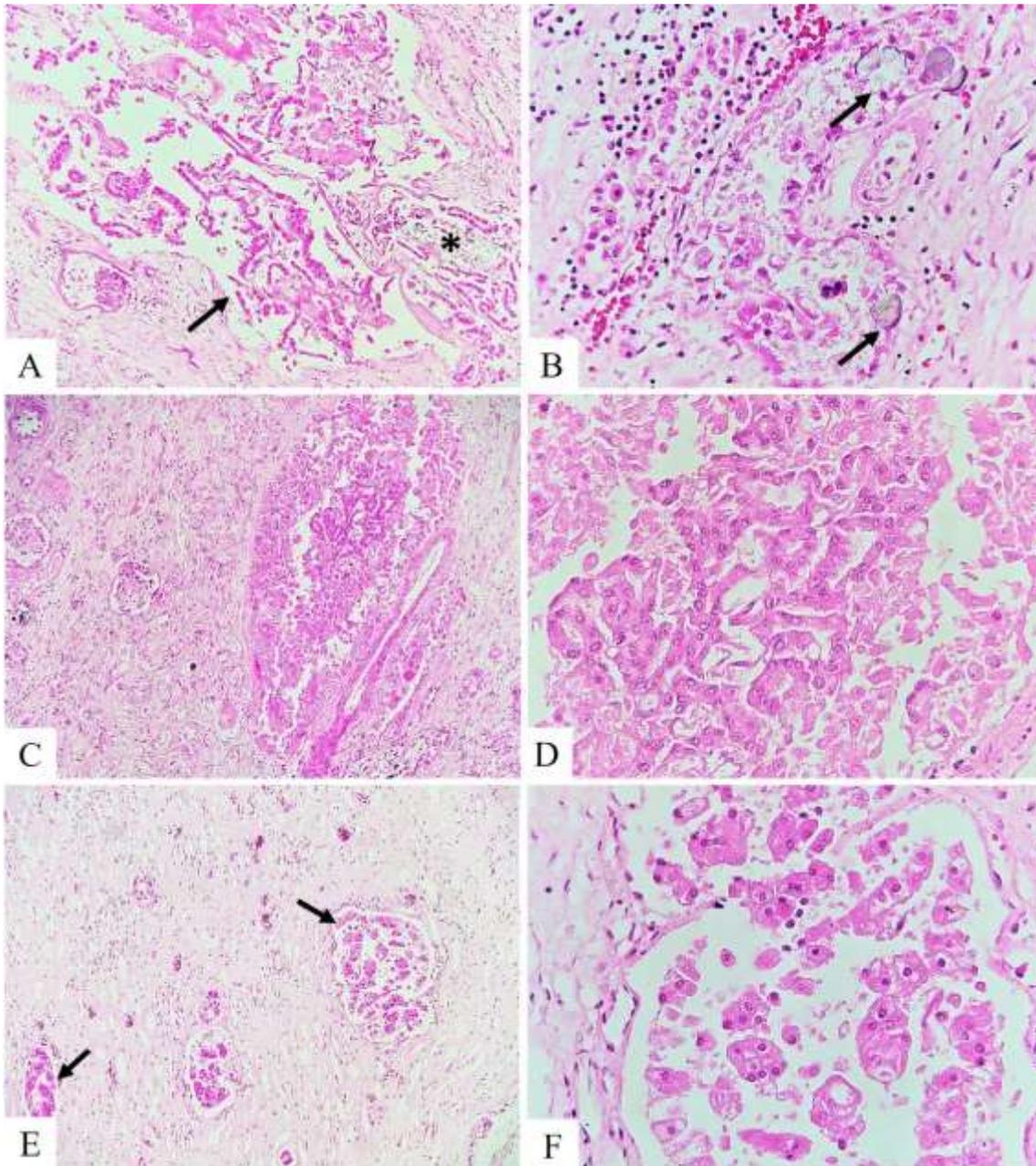


Fonte: Autores

No exame histopatológico dos rins observou-se cistificações revestidas por epitélio de células neoplásicas, com núcleo arredondado e eucromático, nucléolo evidente e citoplasma eosinofílico, o qual apresentava-se acantolítico na maioria dos cistos (Figura 3A e D). Células tumorais, também, foram observadas dispostas em um padrão sólido, infiltrando o parênquima renal adjacente (Figura 3C, E e F). Foram observadas raras figuras de mitose por campo de maior aumento (objetiva de 40X). Havia acentuada degeneração e necrose tubular, além de espessamento da cápsula de Bowman, atrofia glomerular e fibrose

intersticial (Figura 3 B, C). Em meio a áreas de necrose, por vezes, foram observados cristais birrefringentes (Figura 3 B).

Figura 3. Característica histopatológica de cistadenocarcinoma renal em canino. 3A – Cavidades císticas revestidas por epitélio cuboidal, o qual apresenta-se desprendido (seta) e área de necrose com presença de cristais birrefringentes (*). 3B – Evidenciação dos cristais birrefringentes em meio a células neoplásicas e áreas de necrose (setas). 3C – Área sólida composta por células epiteliais neoplásicas, rodeadas por fibrose intersticial. 3D – Células epiteliais com núcleo arredondado e eucromático, citoplasma eosinofílico não delimitado, arranjadas em cordões. 3E – Áreas multifocais de células neoplásicas em meio ao parênquima renal (setas). 3F – Maior aumento da figura E, evidenciando células epiteliais neoplásicas acantolíticas.



Fonte: Autores

4. Discussão

A síndrome cistadenocarcinoma renal-dermatofibrose nodular (SCRDN) é uma enfermidade que se desenvolve de

forma insidiosa, sendo o diagnóstico clínico precoce difícil, pois na maioria dos casos os animais apresentam sinais clínicos inespecíficos e apenas em estágios avançados da doença renal (Cosenza & Seely, 1986; Lium & Moe, 1985; Presler et al., 2009; Muller, 2013; Thompson et al., 2019). Assim como descrito na literatura o animal do presente caso apresentava histórico de atendimentos anteriores no HV/UNICRUZ, entretanto, nunca apresentou sinais clínicos sugestivos de SCRDN, sendo o diagnóstico desta doença estabelecido apenas no estágio avançado da doença, por meio da realização de bioquímica sérica (níveis de ureia e creatinina), ultrassonografia abdominal e necropsia. Tendo em vista a epidemiologia desta síndrome o acompanhamento periódico de pacientes da raça Pastor Alemão através de exames de imagem abdominal e função renal pode possibilitar o diagnóstico precoce desta enfermidade, podendo prorrogar a vida do animal, visto que, esta doença é de caráter hereditário dominante (Meuten, 2017).

Embora a literatura descreva as lesões cutâneas como sendo o principal fator responsável pela procura do médico veterinário (Grezzana et al., 2014) no presente caso o nódulo cutâneo foi um achado incidental, encontrado durante a realização do exame físico. Diferentemente da maioria dos animais no caso relatado o animal apresentava uma única lesão no membro posterior esquerdo, com evolução de aproximadamente um ano. Segundo Miller et al., (2013) a dermatofibrose nodular pode ser observada três a cinco anos antes do aparecimento dos sinais clínicos de disfunção renal, sendo em muitos casos o único sinal manifestado pelos animais, mesmo quando há constatação de neoplasia renal através de exames mais detalhados (Grezzana et al., 2014), o que poderia servir como um indicador precoce da SCRDN em cães da raça Pastor Alemão.

No presente caso o nódulo cutâneo apresentava localização e evolução conforme descrito na literatura, contudo, no exame citológico não foi possível determinar o diagnóstico, o que também foi observado em estudo realizado por Ferreira et al., (2020). O diagnóstico de dermatofibrose deve ser realizado por análise histopatológica, na qual observam-se lesões bem delimitadas, não encapsuladas, com proliferação benigna de fibroblastos, associada com feixes irregulares e espessos de colágeno (Lium e Moe, 1985; Moe e Lium, 1997; Langohr, 2002; Miller et al., 2013; Grezzana et al., 2014; Ferreira et al., 2020). Tendo em vista a inespecificidade do exame citológico no diagnóstico de dermatofibrose, deve sempre ser recomendada a realização de exame histopatológico em lesões cutâneas de animais predispostos a desenvolverem esta doença, principalmente, em cães da raça Pastor Alemão.

Macroscopicamente as lesões cutâneas apresentam-se como massas firmes e palpáveis na derme ou no subcutâneo, estes nódulos podem ainda apresentar superfície ulcerada (Suter et al., 1983; Lium e Moe, 1985; Moe e Lium, 1997; Miller et al., 2013). Na maioria dos casos as lesões são múltiplas e afetam mais de uma área do corpo, sendo raros os casos em que o animal apresenta uma única lesão (Thompson et al., 2019) como observado no presente relato. A patogênese da dermatofibrose nodular ainda é desconhecida, porém alguns autores sugerem que esta seja decorrente de um processo paraneoplásico, devido ao estímulo de fatores de crescimento (TGF- α e TGF- β) produzido pelos tumores renais, o que induziria a formação de colágeno (McGavin & Zachary, 2013; Miller et al., 2013; Oliveira et al., 2013). Todavia, estudos moleculares sobre a presença dos nódulos juntamente com neoplasma renal demonstraram que a dermatofibrose nodular pode ser entendida como uma doença hereditária, também, ligada à mutação no gene que codifica a foliculina (FLCN), sendo responsável pelo mesmo mecanismo que desencadeia a neoplasia renal, sugerindo que as doenças tenham o mesmo fator hereditário, ocorrendo de forma independente (Bonsdorff et al., 2009).

A radiografia e a ultrassonografia abdominal podem auxiliar no diagnóstico de massas e/ou cistos em cerca de 86% dos casos de lesões renais (Miller et al., 2013). Posteriormente aos exames de imagem pode ser realizada biópsia renal por meio de laparotomia de linha média ventral (Ferreira et al., 2020). O exame histopatológico dos rins auxilia no diagnóstico clínico, pois, os cistos renais podem ser observados na avaliação microscópica em amostras de rim de cães jovens com predisposição hereditária a desenvolverem a síndrome CR-DN (Moe et al., 2000).

Os carcinomas de células renais são tumores epiteliais malignos e podem ser classificados como sólidos, tubulares, papilares ou císticos (císticos multiloculares) de acordo com as características histológicas (Meuten, 2017). No presente caso o neoplasma foi classificado como cístico, o que condiz com a presença de cistos, os quais podem ser numerosos e de tamanhos variados (Lium & Moe, 1895; Moe & Lium, 1997; White et al., 1998). Em casos de carcinomas podem ocorrer metástases para linfonodos, peritônio, fígado, baço, pulmão e ossos (Maxie et al., 2016; Liu m& Moe, 1985; Miller et al., 2013; Meuten, 2017). No presente caso apesar do estágio avançado da doença, com grande comprometimento renal, não foram observadas metástases, apenas áreas de calcificação e edema pulmonar, o que pode ser justificado pela severa lesão renal (Silveira et al., 2015).

As fêmeas acometidas pela SRCND frequentemente apresentam leiomiomas uterinos, entretanto, um mecanismo patogênico para essa neoplasia ainda não foi proposto (Lium & Moe 1985, Moe & Lium 1997; Thompsom et al., 2019). No presente caso o animal não apresentava lesões uterinas.

A SCRDN é uma doença rara que se desenvolve de forma insidiosa, sendo, portanto, fundamental o acompanhamento periódico de pacientes predispostos a desenvolver esta condição, como animais da raça Pastor Alemão, por meio de exames ultrassonográficos e biópsias de lesões cutâneas e renais. Novos estudos epidemiológicos e clínico-patológicos sobre esta enfermidade devem ser realizados, para auxiliar no diagnóstico precoce e no maior entendimento do mecanismo de desenvolvimento da SCRDN.

5. Conclusão

Embora a dermatofibrose nodular seja, na maioria dos casos, o principal indicativo da SCRDN estas lesões podem ser únicas e não percebidas pelos tutores, sendo a doença diagnosticada apenas quando surgem sinais de insuficiência renal, o que pode ocorrer somente em estágio avançado de doença renal, com comprometimento bilateral dos rins.

Referências

- Bonel, J., Raffi, M. B., Vargas, G. D., & Sallis, E. S. (2020). *Manual de técnicas de necropsias em animais domésticos*. Curitiba: CRV.
- Bønsdorff, T. B., Jansen, J. H., Thomassen, R. F., & Lingaas, F. (2009). Loss of heterozygosity at the FLCN locus in early renal cystic lesions in dogs with renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis. *Mammalian Genome*, 20(5), 315-320.
- Cosenza, S. F., & Seely, J. C. (1986). Generalized nodular dermatofibrosis and renal cystadenocarcinomas in a German shepherd dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189(12), 1587-90.
- Ferreira, M. G. P. A., Pascoli, A. L., Olinger, C., Antunes, A. V., Reis Filho, N. P., et al. (2020) Nodular Dermatofibrosis Associated to a Bilateral Renal Cystadenoma in a Dog: Case Report. *International journal of cancer research and molecular mechanisms*, 5(1).
- Grezzana, R. B., Cerdeiro, A. P. S., & Casagrande, R. A. (2014). Dermatofibrose nodular e cistoadenocarcinoma renal em um cão da raça Pastor Alemão: Relato de Caso. *Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária*, 3(11), 350-354.
- Kobayashi, N., Suzuki, K., Shibuya, H., Sato, T., Aoki, I., & Nagashima, Y. (2008). Renal collecting duct carcinoma in a dog. *Veterinary Pathology*, 45(4), 489-494.
- Langohr, I. M., Irigoyen, L. F., Salles, M. W. S., Kommers, G. D., & Barros, C. S. L. (2002). Cistadenocarcinoma renal e dermatofibrose nodular em cães Pastor Alemão. *Ciência Rural*, 32(4), 621-626.
- Lingaas, F., Comstock, K. E., Kirkness, E. F., Sorensen, A. Aarskaug, T., Hitte, C., Nickerson, M. L., Moe, L., Schmidt, L. S., Thomas, R., Breen, M., Galiberto, F., Zbar, B., & Ostrander, E. A. (2003). A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd Dog. *Human Molecular Genetics*, 12(23), 3043-3053.
- Lium, B., & Moe, L. (1985). Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog: macroscopic and histopathologic changes. *Veterinary Pathology*, 22(5), 447-455.
- Maxie, M. G., Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C., & Palmer's, N. C. (2016). *Pathology of Domestic Animals*. Elsevier.
- McGavin, M. D., & Zachary, J. F. (2013). *Bases da patologia em veterinária*. Elsevier.
- Meuten, J. D. (2017). *Tumors in Domestic Animals*. Wiley-Blackwell.

- Miller, W. H., Griffin, C. E., & Campbell, K. L. (2013). *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. Elsevier.
- Moe, L., & Lium, B. (1997). Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in 51 German shepherd dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 38(11), 498-505.
- Moe, L., Gamlem, H., Jonasdottir, T. J., & Lingaas, F. (2000). Renal Microcystic Tubular Lesions in Two 1 Year-old Dogs—An Early Sign of Hereditary Renal Cystadenocarcinoma. *Journal of comparative pathology*, 123(2-3), 218-221.
- Oliveira, K. M., Dos Santos Horta, R., Osório Silva, D. H., & Lavor, M. S. L. (2013). Principais síndromes paraneoplásicas em cães e gatos. *Enciclopédia Biosfera*, 9(17) 2073-2088.
- Presler, B. M., Williams, L. E., Ramos-Vara, J. A., & Anderson, K. I. (2009). Sequencing of the Von Hippel-Lindau gene in canine renal carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(3), 592-597.
- Santos, R. L., & Alessi, A. C. (2017). *Patologia Veterinária*. Roca.
- Silveira, I. P., Inkelmann, M. A., Tochetto, C., Rosa, F. B., Figuera, R. A., Irigoyen, L. F., & Kommers, G. D. (2015). Epidemiologia e distribuição de lesões extrarrenais de uremia em 161 cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 35, 562-568.
- Suter, M., Lott-Stolz, G., & Wild, P. (1983). Generalized nodular dermatofibrosis in six Alsations. *Veterinary Pathology*, 20(5), 632-634.
- Thompson, R. P. M., Lamego, E. C., Melo, S. M. P., Irigoyen, L. F., Figuera, R. A., & Kommers, G. D. (2019). Caracterização clínico-epidemiológica, anátomo-patológica, histoquímica e imuno-histoquímica da síndrome cistadenocarcinoma-dermatofibrose nodular em 11 cães Pastor Alemão. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 39(7), 499-509.
- White, S. D., Rosychuk, R. A., Schultheiss, P., & Scott, K. V. (1998). Nodular dermatofibrosis and cystic renal disease in three mixed-breed dogs and a boxer dog. *Veterinary Dermatology*, 9(2), 119-126.
- Zanatta, M., Bettini, G., Scarpa, F., Fiorelli, F., Rubini, G., Mininni, A. N., & Capitani, O. (2013). Nodular dermatofibrosis in a dog without a renal tumour or a mutation in the folliculin gene. *Journal of comparative pathology*, 148(2-3), 248-251.