

Espressione immunoistochimica di caderina-E e β -catenina nel meningioma del cane

RIASSUNTO

Introduzione e scopo del lavoro - I meningiomi derivano dalla proliferazione neoplastica dei villi aracnoidei della leptomeninge aracnoide e sono i tumori primitivi più frequenti del sistema nervoso centrale del cane. L'esistenza di numerosi istotipi è dovuta alla loro origine mista, sia mesodermica che neuroectodermica. A causa di questa molteplicità di istotipi la diagnosi risulta talvolta difficile, rendendo necessario l'utilizzo di marcatori immunoistochimici. Scopo del presente lavoro è di testare l'espressione della caderina-E e della beta-catenina, molecole di adesione epiteliale, per considerare il loro eventuale ruolo nella morfogenesi di questi tumori, in associazione ad un pannello di anticorpi già in uso nella diagnosi di meningioma.

Materiali e metodi - Un pannello immunoistochimico comprendente vimentina, proteina S-100, proteina gliale fibrillare acida, pancitocheratina, caderina-E e beta-catenina è stato applicato a 18 meningiomi canini.

Risultati - Tutti i meningiomi mostrano una forte e diffusa positività per la vimentina, 2 su 18 sono debolmente e focalmente positivi all'S-100, 3 su 18 mostrano una positività eterogenea alla caderina-E. La proteina gliale fibrillare acida, le pancitocheratine e la beta-catenina non sono espresse dalle cellule neoplastiche.

Discussione e conclusione - La forte e diffusa positività alla vimentina conferma la diagnosi di meningioma, l'immunoreattività per S-100 è stata scarsa e lieve e non è da considerarsi utile nell'iter diagnostico. L'espressione della caderina-E in 3 differenti istotipi, in particolare in corrispondenza delle tipiche formazioni a vortice, suggerisce un possibile ruolo di questa molecola nell'architettura strutturale di questi tumori. Saranno necessarie ulteriori indagini per verificare il reale significato di una tale espressione nel meningioma di cane.

Luciana Mandrioli¹, Barbara Brunetti¹, Giuseppe Sarli¹, Maria Teresa Mandara²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Bologna

² Dipartimento di Scienze Biopatologiche e Igiene degli Animali e Produzione Alimentare, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Perugia

INTRODUZIONE

I meningiomi, tumori che originano dalla trasformazione neoplastica dei villi aracnoidei della leptomeninge aracnoide e dalla pia madre, sono caratterizzati da una varietà istologica molto ampia¹ dipendente dal fatto che le cellule da cui originano sono multipotenti e si differenziano sia in senso epiteliale che mesenchimale². Gli istotipi riportati nell'attuale classificazione dei tumori del sistema nervoso degli animali domestici del World Health Organization (WHO) sono 9: meningotelomatoso, fibroso (fibroblastico), transizionale (misto), psammomatoso, angiomaso (angioblastico), papillare, a cellule granulari, mixoide e anaplastico (maligno)¹. Sono inoltre state riportate da altri Autori la variante microcistica³ e la variante cordoide⁴. A causa di questa forte diversità morfologica risulta spesso necessario l'utilizzo dell'immunoistochimica per differenziarli da altri tumori che possono avere aspetti morfologici simili come: astrocitomi, oligodendrogliomi, carcinomi metastatici, tumori delle cellule germinali e tumori delle guaine dei nervi periferici⁵. Recentemente, è stato applicato un ampio pannello immunoistochimico per lo studio dei meningiomi del cane e del gatto comprendente anche la caderina-E; avendo rilevato una elevata percentuale di casi immunoreattivi, questa molecola è stata proposta come marcatore in abbinamento alla vimentina ed al CD34⁵. La caderina-E è una molecola di adesione espressa sulla superficie cellulare, che media l'interazione omotipica fra cellule epiteliali; per espletare la sua funzione sono necessari ioni Ca^{2+} e la presenza di altre proteine intracellulari quali alfa-catenina, beta-catenina e gamma-catenina, che ancorano la caderina-E all'actina citoscheletrica⁶. L'utilizzo di molecole di adesione quali la caderina-E e la beta-catenina era stato già proposto⁷ nell'uomo allo scopo di individuare i meningiomi con caratteristiche di invasività; in questo studio di medicina umana i meningiomi invasivi erano risultati quelli che esprimevano più scarsamente la caderina-E e la beta-catenina. Scopo del presente lavoro è di testare l'espressione della caderina-E e della beta-catenina in un gruppo di meningiomi di cane per verificare il loro eventuale ruolo nella morfogenesi di questi tumori, in associazione ad un pannello di anticorpi già in uso nella diagnosi di meningioma.

MATERIALI E METODI

Diciotto meningiomi (15 intracranici e 3 spinali) sono stati selezionati dall'archivio del Servizio di Anatomia Patologica Veterinaria del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie dell'Università degli studi di Bologna e dall'archivio del Dipartimento di Scienze Biopatologiche ed Igiene degli Animali e Produzione Alimentare dell'Università di Perugia.

Il presente lavoro è stato presentato al 23° Congresso Internazionale della Società Europea di Patologia Veterinaria, tenutosi a Napoli dal 7 al 10 Settembre 2005, pag. 44.

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 29/10/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 24/05/2011".

TABELLA I
Pannello anticorpale utilizzato

Anticorpo	Ditta	Clone	Diluizione	Smascheramento antigenico	Controllo positivo
Vimentina	Dako	V9	1:100	Tampone citrato pH 6, 2 cicli di 5 minuti in forno microonde a 750W	Mammella (componente mesenchimale)
S-100	Dako	policlonale	1:100	Tripsina 0,05% pH 7,6 a 37°C per 15 minuti	Cartilagine auricolare
GFAP	Dako	policlonale	1:8000	Tripsina 0,01% + 0,1% Cloruro di calcio pH 7,6 a 37°C per 10 minuti	Encefalo
Pancitocheratine	Dako	policlonale	1:1200	Tampone citrato pH 6, 2 cicli di 5 minuti in forno microonde a 750W	Cute
Caderina-E	Trasduction laboratories	36	1:100	Tampone citrato pH 6, 2 cicli di 5 minuti in forno microonde a 750W	Mammella (componente epiteliale)
Beta-catenina	Trasduction laboratories	14	1:100	Tampone citrato pH 6, un ciclo fino a ebollizione in forno a microonde a 750W	Mammella (componente epiteliale)

La diagnosi istologica e la classificazione di queste neoplasie è stata condotta secondo i criteri del WHO degli animali domestici¹. Per la metodica immunoistochimica sono state utilizzate sezioni seriali di 4 µm di spessore, sottoposte a sparaffinatura, reidratazione, e a trattamento con inibizione delle perossidasi endogene con soluzione acquosa di metanolo allo 0,3% per 30 minuti. Lo smascheramento antigenico, le diluizioni, la ditta fornitrice e il clone impiegato nonché i controlli positivi sono riportati in tabella I. Il tempo di incubazione delle sezioni è stato per tutti gli anticorpi di una notte a temperatura di 4°C. Per la rivelazione della reazione immunoistochimica è stato impiegato il metodo streptavidina-biotina-perossidasi utilizzando un kit commerciale (DAKO LSAB Kit peroxidase); come cromogeno è stata utilizzata la diamminobenzidina (DAB) alla concentrazione di 0,04% per 7 minuti e come colorazione di contrasto l'ematossilina di Papanicolaou. Sezioni di tessuto sano proveniente da cute, mammella, cartilagine auricolare ed encefalo sono state incluse come controllo positivo (vedi Tabella I). Come controllo negativo è stato applicato un anticorpo primario avente lo stesso isotipo ma irrilevante specificità. Si è poi proceduto ad attribuire un punteggio ai seguenti parametri morfologici: valutazione semiquantitativa della percentuale di cellule meningee neoplastiche positive (0 caso negativo - inferiore al 10%); 1 positività debole (dal 10 al 29% delle cellule); 2 positività moderata (dal 30 al 59% delle cellule); 3 positività forte (superiore al 60% delle cellule) secondo uno schema già applicato⁵; è stata inoltre valutata la distribuzione della immunoreattività nella sezione istologica (focale, multifocale, diffusa) e, per la caderina-E e la beta-catenina, è stata anche valutata la localizza-

zione cellulare (citoplasmatica o di membrana). Solo in alcuni casi è stato possibile esaminare il tessuto nervoso adiacente.

RISULTATI

I 18 cani appartengono alle seguenti razze: 5 erano di razza Pastore Tedesco, 2 di razza Barbone, 1 Kerry Blu Terrier, 1 Alaskan Malamute, 1 Cane dei Pirenei e 8 meticci. L'età media dei cani è di 7,5 anni. In merito al sesso dei cani inclusi nella casistica, 9 sono maschi, 5 femmine, 2 femmine sterilizzate e di un cane non era possibile risalire al dato. Quindici meningiomi sono a localizzazione intracranica (Fig. 1) e 3 a localizzazione spinale (Fig. 2). I 18 casi di meningioma sono stati classificati in 4 meningiomi transizionali (Fig. 3), 5 meningiomi meningoteliali (Fig. 4), 2 meningiomi fibroblastici, 2 meningiomi angiomatici e 5 meningiomi anaplastici (maligni) (Fig. 5).

L'anticorpo anti-vimentina mostra una positività citoplasmatica intensa e diffusa in tutti i 18 casi; l'immunoreattività è uniformemente espressa da tutte le cellule neoplastiche (Fig. 6). Nel tessuto nervoso adiacente la neoplasia è presente una positività limitata a singoli elementi cellulari costituenti gli involucri meningei. La positività nei confronti dell'anticorpo anti-S-100 è debole e multifocale in 2 casi, comprendenti un meningioma anaplastico (Fig. 7) e un meningioma meningoteliale; nel tessuto normale adiacente, quando presente nei campioni, i neuroni sono fortemente positivi. L'anticorpo anti-GFAP non mostra alcuna positività delle cellule neoplastiche, mentre gli astrociti del tessuto nervoso adiacente alla neoplasia sono positivi. L'anticorpo anti-pancitocheratine non ri-

TABELLA 2
Segnalamento dei 18 cani con diagnosi di meningioma

N° casi	N° archivio	Razza	Età (anni)	Sesso	Localizzazione	Istotipo
1	924	Barbone	11	M	intracranica	Transizionale
2	7269	meticcio	5	F	intracranica	Transizionale
3	16927	meticcio	13	FS	intracranica	Transizionale
4	24095	meticcio	4	M	intracranica	Transizionale
5	20222	meticcio	7	F	intracranica	Meningoteliale
6	14250	Kerry blu terrier	n.r.	n.r.	intracranica	Meningoteliale
7	12952	Barbone	8	M	intracranica	Meningoteliale
8	21693	meticcio	17	F	intracranica	Meningoteliale
9	1441/03	Pastore Tedesco	9	F	intracranica	Meningoteliale
10	9813	Alaskan Malamute	8	M	intracranica	Fibroblastico
11	10364	Pastore Tedesco	8	M	intracranica	Fibroblastico
12	3138	Pastore Tedesco	6	F	intracranica	Angiomatoso
13	1515	meticcio	10	M	spinale	Angiomatoso
14	1184	Pastore Tedesco	1,5	M	spinale	Anaplastico
15	21427	Cane dei Pirenei	8	M	spinale	Anaplastico
16	14252	n.r.	10	n.r.	intracranica	Anaplastico
17	378/00	meticcio	3	FS	intracranica	Anaplastico
18	753/02	Pastore Tedesco	5	M	intracranica	Anaplastico

F: femmina, FS: femmina sterilizzata, M: maschio, n.r.: non riportato.

leva positività in alcuno dei meningiomi, né nel tessuto nervoso normale adiacente. L'anticorpo anti-caderina-E è immunoreattivo in 3 casi ed in particolare in un meningioma meningoteliale, uno transizionale ed uno anaplastico. La positività è debole, multifocale e citoplasmatica nel meningioma transizionale e nell'anaplastico (Fig. 8), mentre è moderata, multifocale, sia citoplasmatica che di membrana, nel meningioma meningoteliale. Il tessuto normale adiacente è negativo per l'anticorpo anti-caderina-E. L'anticorpo anti-beta-catenina

non mostra positività né nei meningiomi né nel tessuto nervoso normale adiacente. I risultati sono riportati nella Tabella 3.

DISCUSSIONE

Nel presente lavoro 18 meningiomi di cane, diagnosticati con la microscopia ottica, sono stati sottoposti ad un pannello immunoistochimico comprendente 4 anticorpi (vimentina, S-100,



FIGURA 1 - Cane. Encefalo, sezione coronale fissata in formalina. Meningioma intracranico.

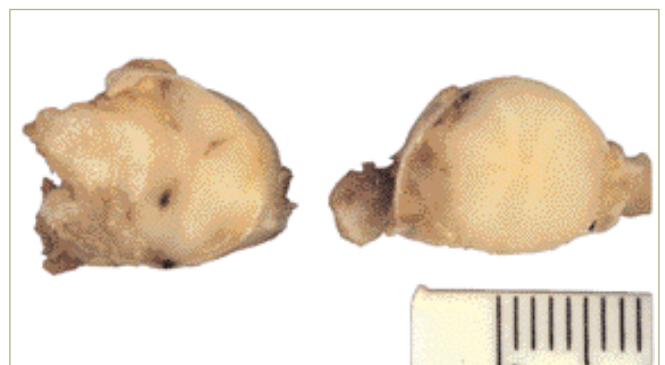


FIGURA 2 - Cane. Midollo spinale, sezione trasversale fissata in formalina. Meningioma spinale.

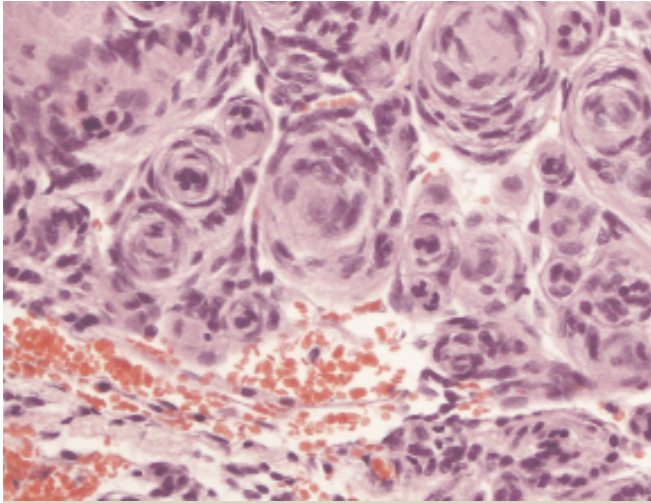


FIGURA 3 - Cane. Encefalo. Meningioma transizionale. Ematossilina-Eosina. Obiettivo 40x.

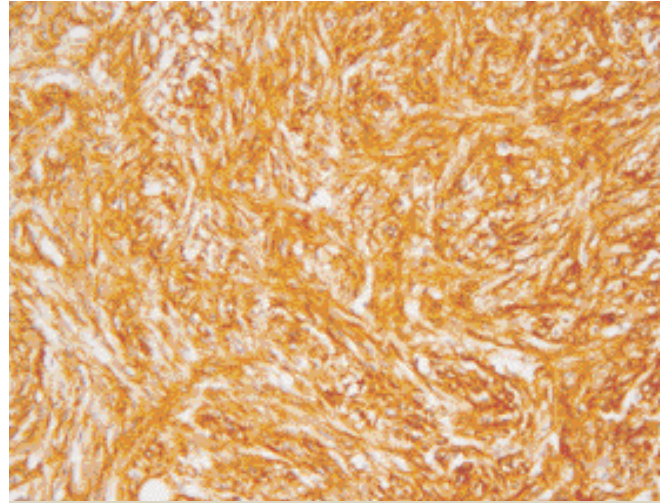


FIGURA 6 - Cane. Encefalo. Meningioma meningoteliale. Colorazione immunoistochimica con anticorpo anti-vimentina. Obiettivo 40x.

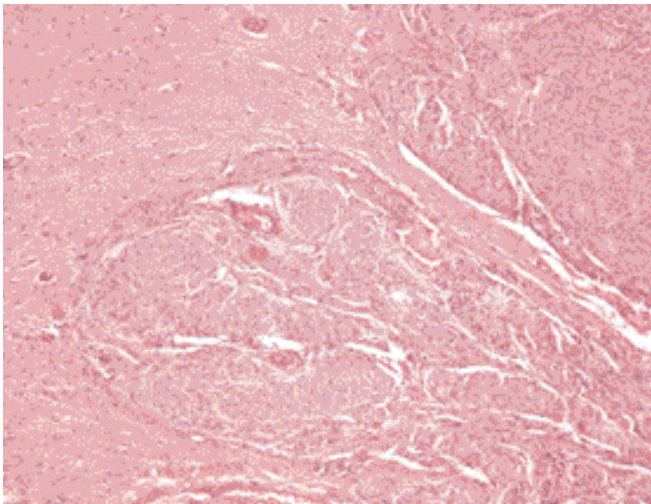


FIGURA 4 - Cane. Encefalo. Meningioma meningoteliale. Ematossilina-Eosina. Obiettivo 20x.

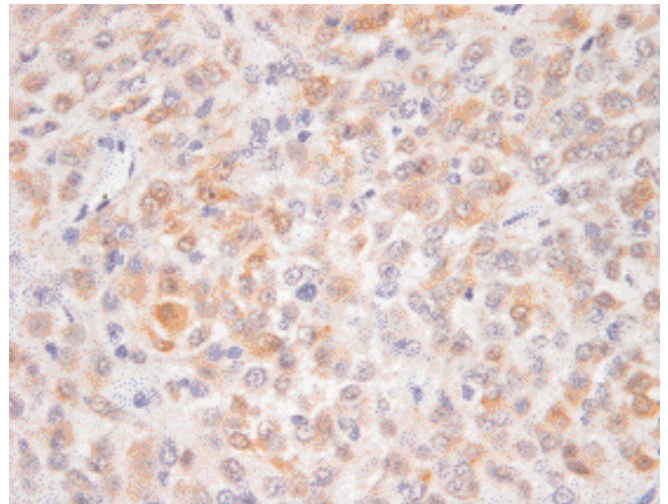


FIGURA 7 - Cane. Encefalo. Meningioma anaplastico. Colorazione immunoistochimica con anticorpo anti-S-100. Obiettivo 40x.

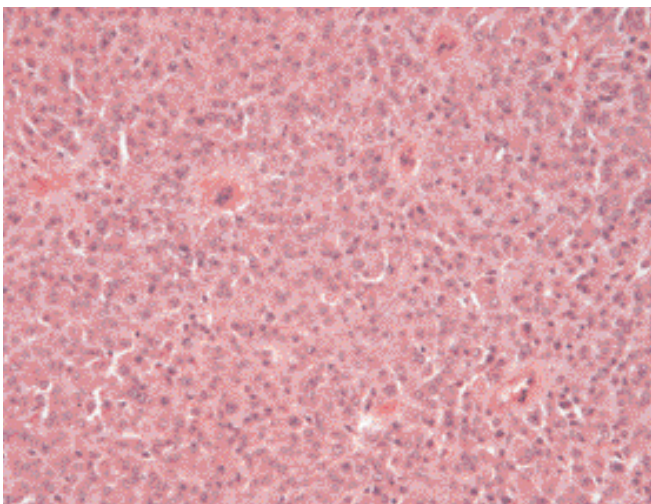


FIGURA 5 - Cane. Encefalo. Meningioma anaplastico. Ematossilina-Eosina. Obiettivo 40x.

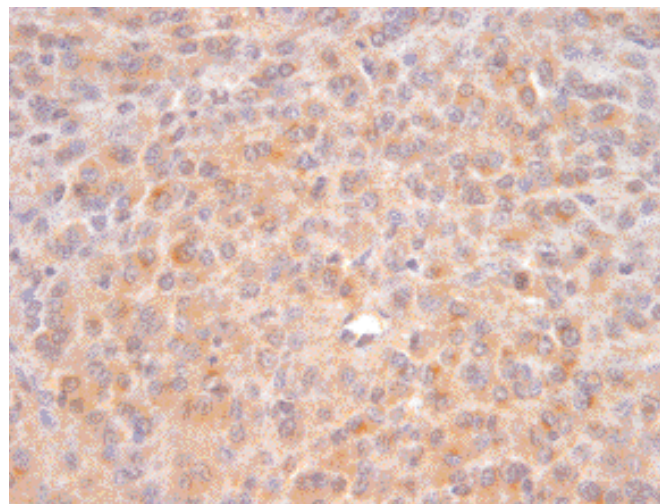


FIGURA 8 - Cane. Encefalo. Meningioma anaplastico. Colorazione immunoistochimica con anticorpo anti-caderina-E. Obiettivo 40x.

TABELLA 3
Risultati immunoistochimici dei 18 meningiomi canini

N° casi	N° archivio	Localizzazione	Istotipo	VIM	S-100	GFAP	Panck	CAD-E	Beta-Cat
1	924	intracranica	Transizionale	3d	0	0	0	0	0
2	7269	intracranica	Transizionale	3d	0	0	0	0	0
3	16927	intracranica	Transizionale	3d	0	0	0	1mf (citoplasmatica)	0
4	24095	intracranica	Transizionale	3d	0	0	0	0	0
5	20222	intracranica	Meningoteliale	3d	0	0	0	0	0
6	14250	intracranica	Meningoteliale	3d	0	0	0	0	0
7	12952	intracranica	Meningoteliale	3d	0	0	0	0	0
8	21693	intracranica	Meningoteliale	3d	0	0	0	2mf (citoplasmatica e di membrana)	0
9	1441/03	intracranica	Meningoteliale	3d	1mf	0	0	0	0
10	9813	intracranica	Fibroblastico	3d	0	0	0	0	0
11	10364	intracranica	Fibroblastico	3d	0	0	0	0	0
12	3138	intracranica	Angiomatoso	3d	0	0	0	0	0
13	1515	spinale	Angiomatoso	3d	0	0	0	0	0
14	1184	spinale	Anaplastico	3d	0	0	0	0	0
15	21427	spinale	Anaplastico	3d	0	0	0	0	0
16	14252	intracranica	Anaplastico	3d	0	0	0	0	0
17	378/00	intracranica	Anaplastico	3d	1mf	0	0	1mf (citoplasmatica)	0
18	753/02	intracranica	Anaplastico	3d	0	0	0	0	0

Valutazione semiquantitativa della percentuale di cellule meningee neoplastiche positive: 0 caso negativo (inferiore al 10%); 1 positività debole (dal 10 al 29% delle cellule); 2 positività moderata (dal 30 al 59% delle cellule); 3 positività forte (superiore al 60% delle cellule) secondo lo schema applicato da Ramos-Vara et al. (2010); è stata inoltre valutata la distribuzione della immunoreattività nella sezione istologica (focale, multifocale, diffusa) e, solo per la caderina-E e la beta-catenina, è stata anche valutata la localizzazione cellulare (citoplasmatica o di membrana).

GFAP, Pancitocheratine) comunemente utilizzati per la loro fenotipizzazione ed in aggiunta sono stati testati gli anticorpi anti-caderina-E e anti-beta-catenina per verificare l'eventuale ruolo nella morfogenesi di questi tumori. In bibliografia 3 lavori si focalizzano sull'impiego dell'immunoistochimica nei meningiomi del cane. Un protocollo diagnostico molto simile al nostro è stato utilizzato su 15 meningiomi del cane ottenendo positività intensa alla vimentina in 14 su 15 casi, positività alle pancitocheratine in 11 su 15 casi, positività al GFAP in un solo caso, positività all'Enolasi Neurone Specifica (NSE) e S-100 in 12 su 15 casi, e nessuna positività alla sinaptofisina². Ad eccezione della vimentina, tutte le altre positività rilevate erano alquanto variabili. Altri Autori³ hanno studiato l'espressione immunoistochimica di 30 meningiomi del cane valutando l'espressione di vimentina, S-100, pancitocheratine, NSE e GFAP. La vimentina è risultata positiva in tutti i casi, l'S-100 in 29 casi su 30, l'NSE in 27 su 30, le pancitocheratine e il GFAP erano positive in solo 5 casi. La positività per tutti gli anticorpi era ben evidente. Nel lavoro più recente⁵ su 28 casi di meningiomi canini, il pannello immunoistochimico è stato molto ampio e ha compreso anche la caderina-E. Tutti i casi erano positivi alla vimentina, 21 alla protei-

na S-100, 2 solamente al GFAP (un caso non era stato testato), citocheratine AE1/AE3 positive in 7 casi, (7 negativi e 14 non testati), positività in 22 casi alla caderina-E (i rimanenti 6 sono risultati negativi). Come si desume dai risultati ottenuti in questi tre lavori, gli anticorpi utili nella diagnosi di meningioma nel cane sono la vimentina, la proteina S-100, il GFAP, le pancitocheratine, l'NSE e la caderina-E. La vimentina è il filamento intermedio più ampiamente distribuito nei tessuti mesenchimali, e la sua immunoreattività viene utilizzata per confermare l'origine mesenchimale delle neoplasie. Sia nei meningiomi dell'uomo che del cane la vimentina risulta espressa nella quasi totalità dei casi esaminati^{8,5}. Anche nella nostra casistica tutti i meningiomi sono risultati fortemente positivi alla vimentina confermando la diagnosi di meningioma e i dati presenti in letteratura. Anche la proteina S-100 è comunemente utilizzata sia nei meningiomi dell'uomo che del cane, ma la sua immunoreattività è minore rispetto alla vimentina e spesso i risultati sono variabili in entrambe le specie^{8,5}. Nella nostra casistica solo 2 meningiomi esprimono questa proteina, un meningioma meningoteliale ed uno anaplastico, con una positività debole e multifocale. Questo marcatore può essere di aiuto nell'escludere certi tipi di neo-

plasie, ma non nel contribuire a formulare una diagnosi certa di meningioma in quanto è espresso anche in tumori che mimano un meningioma fibroso come, per esempio, lo schwannoma⁵. La GFAP è il caratteristico filamento intermedio delle cellule gliali normali e reattive, e la produzione di GFAP viene frequentemente mantenuta nelle neoplasie gliali. Benché i filamenti intermedi non siano considerati una normale componente strutturale delle cellule che costituiscono le meningi, l'espressione del GFAP è stata raramente segnalata nei meningiomi umani ed in altri tessuti non gliali⁹. Poiché gli astrociti reattivi sono spesso associati a neoplasie cerebrali, può risultare difficile determinare se gli elementi cellulari GFAP positivi siano astrociti reattivi oppure rappresentino una vera e propria componente tumorale. Secondo alcuni Autori² l'espressione del GFAP sarebbe una rara evenienza nei meningiomi e nella loro casistica solo un caso era positivo; in un altro studio⁵ una percentuale piuttosto bassa, pari al 9% dei meningiomi, è risultata positiva al GFAP; ed infine in un'altra casistica 5 casi su 30 erano positivi al GFAP³. Nella nostra casistica nessun caso è risultato positivo a questa proteina.

Le citocheratine sono filamenti intermedi contenuti nel citoplasma di cellule epiteliali e sono distinte in molecole ad alto ed a basso peso molecolare; la positività immunoistochimica alle pancitocheratine è utilizzata per confermare l'origine epiteliale delle neoplasie¹⁰.

In patologia umana le citocheratine sono espresse dal 6% all'80% dei meningiomi; nei meningiomi maligni è stata dimostrata un'alta espressione di citocheratine mentre in quelli benigni l'espressione è assente o bassa^{5,11}. Nella nostra casistica l'espressione delle citocheratine è assente in tutti i casi. Le citocheratine vengono giudicate un marcatore poco affidabile nei meningiomi, anche se la positività multifocale, tipicamente osservata in queste neoplasie, può essere utilizzata per escludere metastasi di carcinomi che invece risultano fortemente e diffusamente positivi alle citocheratine⁵.

La caderina-E è la maggior componente cellulare transmembrana delle giunzioni aderenti delle cellule epiteliali ed è primariamente localizzata ai bordi cellulari. La caderina-E è spesso espressa dai meningiomi umani e viene utilizzata per distinguere i meningiomi da altri tumori con aspetti simili⁵. Il significato della sua espressione o assenza in patologia umana è controversa; alcuni sostengono che la caderina-E sia assente o ridotta nei meningiomi maligni^{7,12}, mentre secondo altri questa correlazione non esisterebbe¹³. Nella nostra casistica solo 3 meningiomi su 18 esprimono tale molecola in neoplasie di istotipo differente (transizionale, meningoteliale e anaplastico); questi risultati sono esigui e disparati per poter attribuire un ruolo morfogenetico definitivo a queste molecole, anche se in due di questi istotipi sono presenti le classi-

che strutture a vortice indice di una maggiore coesione in questi contesti morfologici. Altri Autori⁵, avendo invece ottenuto una positività pari all'81% dei casi per la caderina-E, propongono di inserire questo anticorpo nel pannello immunoistochimico utile nella diagnosi di meningioma, ma non fanno accenno al possibile ruolo morfogenetico di questa molecola.

La beta-catenina agisce come molecola di adesione mediando il legame della caderina-E con l'actina citoscheletrica influenzando la morfogenesi e l'architettura tissutale sia nell'embriogenesi che nella progressione tumorale^{13,14}. Una seconda funzione svolta dalla beta-catenina è controllare la proliferazione cellulare agendo da fattore di trascrizione quando si trova in forma libera, cioè non legata alla caderina-E¹⁵. La perdita di espressione della beta-catenina nei meningiomi umani è stata associata all'invasività tumorale⁷, al grado istologico e all'edema peritumorale¹². Ad oggi, in medicina veterinaria non ci sono dati né sul grado di espressione della beta-catenina nel tessuto cerebrale sano di cane né nei meningiomi canini. Nella nostra casistica nessun caso di meningioma di cane è risultato positivo. Tuttavia, data la esiguità dei casi indagati, riteniamo che siano necessari ulteriori studi che indaghino il significato che queste molecole possano svolgere nella morfogenesi e progressione neoplastica del meningioma di cane.

Gli autori dichiarano che non esistono conflitti di interesse sugli argomenti trattati.

Parole chiave

Cane, meningiomi, immunoistochimica, molecole di adesione, caderina-E.

■ Immunohistochemical investigation of E-cadherin and beta-catenin on canine meningioma

Summary

Introduction and Aim of the study - Meningiomas consist in a neoplastic proliferation of arachnoid villi and they are the most common primary nervous system tumors of the dog. The presence of multiple histotypes reflects their double mesodermal and neural crest origin. The variation in histologic pattern can make their diagnosis challenging making necessary the use of immunohistochemical markers. The purpose of the study is to evaluate the immunohistochemical reactivity of E-cadherin and beta-catenin as epithelial adhesion molecules to consider their possible role in this tumor morphogenesis, in association with a known immunohistochemical panel.

Materials and methods - An immunohistochemical panel including vimentin, protein S-100,

Glial Fibrillary Acidic Protein, pancytokeratin, E-cadherin and beta-catenin was used on 18 canine meningiomas.

Results - All meningiomas show a strong and diffuse immunoreactivity to vimentin labelling, S-100 protein is focally and mildly expressed in 2 out of 18 cases. E-cadherin is expressed in 3 out of 18 cases as heterogeneous labelling. Glial Fibrillary Acidic Protein, pancytokeratin, beta-catenin are negative in all meningiomas.

Conclusions - The strong and diffuse immunoreactivity for vimentin confirmed the diagnosis of

meningiomas, S-100 labelling is low and mild as also reported in human patients, not being a useful marker in the diagnostic pathway. A possible role in the meningiomas' architecture is suggested by the positivity to E-cadherin in three different histotypes, especially within the typical whorls. Further studies are needed to confirm this hypothesis.

Key words

Dog, meningioma, immunohistochemistry, adhesion molecules, E-cadherin.

BIBLIOGRAFIA

1. Koestner A, Bilzer T, Fatzer R, Schulman FY, et al: Histological Classification Of Tumours Of The Nervous System of Domestic Animals. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, Second series Volume V, 1999.
2. Barnhart KF, Wojcieszyn J, Storts RW: Immunohistochemical Staining Patterns of Canine Meningiomas and Correlation With Published Immunophenotypes. *Vet Pathol* 39:311-321, 2002.
3. Montoliu P, Añor S, Vidal E, Pumarola M: Histological and Immunohistochemical Study of 30 Cases of Canine Meningioma. *J Comp Pathol* 135:200-207, 2006.
4. Sturges BK, Dickinson PJ, Bollen AW, Koblik PD et al: Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *J Vet Intern Med* 22:586-595, 2008.
5. Ramos-Vara JA, Miller MA, Gilbreath E, Patterson JS: Immunohistochemical Detection Of CD34, E-cadherin, Claudin-1, Glucose Transporter 1, Laminin, And Protein Gene Product 9.5 in 28 Canine and 8 Feline Meningiomas. *Vet Pathol* 47:725-737, 2010.
6. Takeichi M: Cadherin Cell Adhesion Receptors as a Morphogenetic Regulator. *Science* 22:1451-1455, 1991.
7. Utsuki S, Oka H, Sato Y, Kawano N, et al: Invasive Meningioma Is Associated with a Low Expression of E-cadherin and Beta-catenin. *Clin Neuropathol* 24:8-12, 2005.
8. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, et al: Meningiomas. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Ed DN Louis, H Ohgaki, OD Wiestler, WK Cavenee. Lyon, International Agency of Research on Cancer (IARC), 2007, pp 164-172.
9. Eom KS, Kim DW, Kim TY: Diffuse Craniospinal Metastases of Intraventricular Rhabdoid Papillary Meningioma with Glial Fibrillary Acidic Protein Expression: a Case Report. *Clin Neurol Neurosurg* 111:619-623, 2009.
10. Dabbs DJ: Diagnostic immunohistochemistry. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2002.
11. Liu Y, Sturgis CD, Bunker M, Saad RS, et al.: Expression of Cytokeratin by Malignant Meningiomas: Diagnostic Pitfall of Cytokeratin to Separate Malignant Meningiomas from Metastatic Carcinoma. *Mod Pathol* 17:1129-1133, 2004.
12. Zhou K, Wang G, Wang Y, Jin H, et al: The Potential Role of E-cadherin and β -catenins in Meningioma. *PLoS ONE* 5:1-6, 2010. doi:10.1371/journal.pone.0011231.t002
13. Shimada S, Ishizawa K, Hirose T: Expression of E-cadherin and Catenins in Meningioma: Ubiquitous Expression and its Irrelevance to Malignancy. *Pathol Int* 55:1-7, 2005.
14. Yoshida R, Rimura N, Harada Y, Ohuchi N: The Loss of E-cadherin α and β -catenin Expression Is Associated with Metastasis and Poor Prognosis in Invasive Breast Cancer. *Int J Oncol* 18:513-520, 2001.
15. Lee JL, Chang CJ, Wu SY, Sargan DR, et al: Secreted Frizzled-Related Protein 2 (SFRP2) Is Highly Expressed in Canine Mammary Gland Tumors but not in Normal Mammary Glands. *Breast Cancer Res Treatment* 84:139-149, 2004.