

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA
BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Ana Paula dos Santos Ferreira

RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO
LINFOMA EXTRANODAL PRIMÁRIO EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE
CANINO: RELATO DE CASO

RECIFE

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

F383L Ferreira, Ana Paula dos Santos
Linfoma extranodal primário em sistema nervoso central
de canino / Ana Paula dos Santos Ferreira. – 2019.
54 f.: il.

Orientadora: Edna Michelly de Sá Santos.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina
Veterinária) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Medicina Veterinária, Recife, BR-PE, 2019.

Inclui referências.

1. Oncologia veterinária 2. Tumores em animais
3. Histopatologia 4. Autópsia veterinária 5. Cão – Doenças
6. Sistema nervoso central – Tumores I. Santos, Edna Michelly de
Sá, orient. II. Título

CDD 636.089

Ana Paula dos Santos Ferreira

**LINFOMA EXTRANODAL PRIMÁRIO EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE
CANINO: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de graduação em Medicina Veterinária.

ORIENTADORA: Profª Dra. Edna Michelly de Sá

SUPERVISORA: Profª Dra. Marileda Bonafim Carvalho

Profª Dra. Rosemeri de Oliveira Vasconcelos

RECIFE

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**LINFOMA EXTRANODAL PRIMÁRIO EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE
CANINO: RELATO DE CASO**

Este trabalho de Conclusão de Curso foi julgado e aprovado para obtenção do título de Médica Veterinária no Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

ORIENTADOR: Dra. Edna Michelly de Sá Santos

Departamento de Medicina Veterinária – UFRPE

M.V Mariana Lumack do Monte Barretto

Departamento de Medicina Veterinária – UFRPE

M.V. Saulo Romero Félix Gonçalves

Departamento de Medicina Veterinária – UFRPE

Prof. Dr. Valdemiro Amaro da Silva Jr

Departamento de Medicina Veterinária - UFRPE

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, aos meus pais, fundamentais na minha formação pessoal, aos meus professores por minha formação profissional, aos meus amigos, e ao meu cachorro Enzo por toda a lealdade e parceria de sempre.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus por ser o meu guia e meu protetor durante toda a minha vida, e por toda a saúde mental e física a mim conferida durante esta trajetória.

Agradeço aos meus pais, Mariah e Claudio, e aos meus irmãos Ricardo e Amandinha por sempre me apoiarem e me incentivarem a ser alguém melhor todos os dias. Sarah, obrigada, cunha, pelo melhor presente que você poderia ter me dado: Samuel. Obrigada por tudo. Eu amo vocês.

Aos meus cachorros Enzo e Jack, por terem me ensinado tanto sobre o amor, responsabilidade, amizade e lealdade.

Aos meus amigos, creio que nunca serei suficientemente grata a Deus por tê-los colocado em minha vida.

Aline, obrigada por ser minha irmã, minha parceira, meu porto seguro. Obrigada por ser meu FIES. Obrigada por nunca me desamparar. Há mais de 15 anos minha vida é completa porque você está nela. Eu te amo muito!

A Universidade me trouxe outras famílias, que sem elas, tenho a certeza de que tudo seria bem mais difícil.

Obrigada Yasmim, irmã de alma que a Universidade me presenteou, e que eu não vejo a possibilidade de existir um mundo aonde ela não esteja. Obrigada por cuidar de mim, e ceder sua mãe, seu colo e sua geladeira. Te amo muito, amorzinho.

Agradeço também ao Lucas, por tanto zelo por mim, dentro e fora da Universidade. Agradeço a ele todo o apoio, todas as risadas, conselhos, e por ter me emprestado um pouco da sua família também (Thuany, Matheus, Kiko e Isabel). Obrigada Matheus, pelas músicas, risadas e conselhos nos dias em que trabalhávamos juntos. Aquela piscina sem você, e sem Lucas, não teria graça. Matheus e Lucas, vocês têm um coração incrível, e uma nobreza linda.

Um agradecimento especial à Isabel, minha terapeuta, por me incentivar me tornar o melhor do que eu poderia ser. Sem você, nada disto seria possível. Obrigada por fazer com que eu pudesse me enxergar no mundo.

Ao Júlio e à sua família (tia Andrea, tio Júlio e Gabi), sou grata por todo o acolhimento como irmã e como filha. Amo vocês demais! Julinho, você é um presente de Deus na minha vida. Obrigada, obrigada e obrigada por tudo. Você disse que esta seria a parte mais difícil dos agradecimentos, né? Você tinha razão, é muito difícil escrever sobre nós, quando nos falta uma parte. Vocês serão as melhores lembranças da minha vida, e de tantos momentos que eu jamais conseguiria expressar gratidão suficiente. Aprendi muito com vocês desde que nos conhecemos (6 anos e meio, já?). Vocês foram meu incentivo para que eu pudesse me jogar em um intercâmbio, e assim eu pude dividir a vida ao lado de vocês por um ano. E foi um ano incrível de descobertas pessoais. Obrigada, Julinho, por tudo. Pelas risadas, pelos choros, por me ser meu par na graduação quando a Yasmim e Lucas já tinham seguido os caminhos da vida fora da Universidade. Obrigada, meu amor, por demonstrar tanta força no dia mais triste das nossas vidas. Que sorte a minha em poder ter tido você ao meu lado para que pudéssemos continuar nossa graduação e nossa vida sem nosso outro irmão. O peso ficou mais leve.

Ao pipo (*in memorium*), obrigada por todo o carinho e amor que você teve por mim. Tu foste o menino mais lindo e doce que eu já conheci na vida. Sei que você está olhando por nós, por mim, por Júlio e por todos os amigos que você precisou deixar neste plano. Ouve recentemente que uma das coisas mais belas do passar dos anos, é a certeza de que o encontro está cada vez mais perto. E eu espero poder ouvir sua risada mais uma vez. Eu te amo muito, e você faz muita falta. Obrigada tia Ceça e Mari.

João, presente que Julinho me deu, Carol e Tércio, meus padrinhos amados, e Filadelfo e Dulcy, meu eterno agradecimento pelo acolhimento e carinho quando eu mais precisei da presença de Deus e de Sua calmaria. Vocês foram fundamentais nisto.

À família LAPAR, em especial, à professora Jaqueline Bianque, agradeço por ter me dado diversas oportunidades, e me incentivado a crescer. Eu te amo. Tu tens um papel

muito importante na minha vida. Obrigada Sofi, Allyson e Nicolas, por todas as risadas, trabalhos, almoços no RU, e cervejas no peludo, conterrâneo, posto (...) paciência para me ouvirem ensaiar os seminários todos. Também do LAPAR para a vida, meu agradecimento especial para Winny (essa galera), Petrus e Lais, por toda amizade e amor.

Ao grupo das gerosas, Amanda Pina, Michel, Samantha, Taylane, Ayna, Caio, Tavinho e Willy, vocês são incríveis. Cada um de vocês tem grande importância na minha vida. As saídas com vocês são as melhores. Espero continuar impactando a família tradicional brasileira ao lado de vocês.

À galerosa da Patologia: Saulo, Rômulo, Orion, Pedro Paulo, Almir, Mel, Renan e Thiago sou grata por toda a cantoria, risadas e memes, e aos professores da área da Patologia, professor Valdemiro, professora Marcia, professora Andrea Alice e professora Mércia, agradeço o incentivo para que eu continue na área. Vocês me inspiram.

Ao melhor grupo do ano, HotHot, onde as minas da Patologia tornaram meu ano de 2018 um ano incrível, leve e divertido: Mari Lumack, Amanda de Deus e Amanda Castro, Karina, Stephanie, Isabelina, Raíssa, Ebla, Willy, Vivian, Natalia, Mari Fit, Anne e Manu, meu muito obrigada por todas as gargalhadas, encontros internacionais, gritos e conversas produtivas (ou não). Gostaria de dizer que vocês são maravilhosas. Obrigada pelo apoio. Amo vocês!

Serei sempre grata à Claudinha, Ricardo e Anderson pelas penduradas que eu deixei na cantina. Obrigada pelo carinho e compreensão. Também meu obrigada à Eli da xerox. Ao RU, pela melhor comida de todas.

Muito obrigada, professora Edna por aceitar o convite em me orientar. Você é, sem dúvidas, um exemplo para todos nós.

Por último, à Universidade Federal Rural de Pernambuco, com todo o meu coração, minha eterna gratidão por ter proporcionado os melhores dias da minha vida. Eu fui extremamente feliz nestes 6 anos e meio.

“Books! and cleverness!
There are more important things
– friendship and bravery”.

Hermione Granger

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição da casuística do Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do HV da UNESP de acordo com os diagnósticos durante o período de estágio de 21 de setembro a 06 de novembro de 2018.

Tabela 2: Distribuição da casuística dos diagnósticos histopatológicos das necropsias do Departamento de Patologia Veterinária da UNESP durante o período de estágio de 07 de novembro a 07 de dezembro de 2018.

Tabela 3: Distribuição da casuística dos diagnósticos histopatológicos das Biópsias do Departamento de Patologia Veterinária da UNESP durante o período de estágio de 07 de novembro a 07 de dezembro de 2018.

Tabela 4 – Sistema de estadiamento clínico pela OMS para o linfoma nos animais domésticos. Adaptado de Jericó et al., 2015.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Entrada de acesso à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal SP. Fonte: Internet

Figura 2: Departamento de Patologia Veterinária da Unesp, Jaboticabal – SP. Fonte: arquivo pessoal, 2018.

Figura 3: Ambulatório de atendimento do Setor de CMPA da UNESP, Jaboticabal – SP. Fonte: Arquivo pessoal, 2018.

Figura 4: Sala de fluidoterapia do Setor de CMPA da UNESP, Jaboticabal – SP. **Fonte:** Arquivo pessoal, 2018.

Figura 5 - Laboratório de histopatologia do Setor de Patologia Veterinária da Unesp/Jaboticabal. Fonte: Arquivo pessoal, 2018.

Figura 6 – Sala de necropsia do Setor de Patologia Veterinária da Unesp/Jaboticabal. Fonte: Arquivo pessoal, 2018.

Figura 7 – Porcentagem de cães e gatos atendidos no período de 21 de setembro a 6 de novembro de 2018 no Setor de CMPA do HV – UNESP, Jaboticabal. Arquivo pessoal, 2018.

Figura 8 – Porcentagem de fêmeas e machos atendidos no período de 21 de setembro a 6 de novembro de 2018 no Setor de CMPA do HV – UNESP, Jaboticabal. Arquivo pessoal, 2018.

Figura 9 – Sala de discussão de casos do Setor de Patologia Veterinária da UNESP/Jaboticabal. Fonte: Arquivo pessoal, 2018.

Figura 10 - (A) Numerosas células linfoides difusas em substância cinzenta (estrela). H&E. Objetiva de 10x. (B) Distribuição difusa de células linfoides em maior aumento formando densos aglomerados perivasculares ocupando o espaço de Virchow- Robin (seta). H&E. Objetiva de 20x. (C) Aglomerado de linfócitos em substância cinzenta (estrela). (D) Predominância de linfócitos médios a intermediários. Objetiva de 40x. H&E. (E, F) Presença de linfócitos médios a intermediários, citoplasma escasso a

moderado, núcleo redondo e central, com cromatina esparsa, nucléolos evidentes (seta longa) e figura de mitose (seta curta). Moderada anisocitose e anisocariose (cabeça de seta). H&E. Objetiva de 100x. Arquivo pessoal, 2019.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ALB – Albumina

ALT – Alanina aminotransferase

CREAT - Creatinina

CMPA - Clínica Médica de Pequenos Animais

ESO – Estágio Supervisionado Obrigatório

FA – Fosfatase alcalina

Fig – Figura

HV – Hospital Veterinário

LPSNC – Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central

PT- Proteína total

SNC – Sistema Nervoso Central

SRD – Sem raça definida

Tab. – Tabela

UFRPE – Universidade Federal Rural de Pernambuco

UNESP – Universidade Estadual Paulista

US - Ultrassonografia

% - Porcentagem

SUMÁRIO

Resumo	16
CAPÍTULO I – IMPORTÂNCIA E DESCRIÇÃO DO LOCAL DO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO (ESO)	
1. INTRODUÇÃO	17
2. DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO.....	19
2.1 SETOR DE CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS ANIMAIS.....	19
2.2 SETOR DE PATOLOGIA ANIMAL.....	22
3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO SETOR DE CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS ANIMAIS	23
3.1 DESCRIÇÃO DA CASUÍSTICA	24
4. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO SETOR DE PATOLOGIA ANIMAL.....	27
4.1 DESCRIÇÃO DA CASUÍSTICA.....	28
CAPÍTULO II – LINFOMA EXTRANODAL PRIMÁRIO EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM CANINO: RELATO DE CASO	
1. REVISÃO	31
1.1 INTRODUÇÃO.....	31
1.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA LINFÓIDE.....	32
1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	34
1.4 ETIOLOGIA.....	34
1.5 CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA E OS SINAIS CLÍNICOS.....	34
1.6 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA.....	36

1.7 CLASSIFICAÇÃO IMUNOFENOTÍPICA.....	37
1.8 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	37
1.9 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS	38
1.10 DIAGNÓSTICO	39
1.10.1 EXAME FÍSICO	40
1.10.2 PERFIL HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO	41
1.10.3 EXAMES DE IMAGEM	41
1.10.4 CITOLOGIA ASPIRATIVA COM AGULHA FINA	42
1.10.5 EXAME HISTOPATOLÓGICO	42
1.11 TRATAMENTO	43
1.12 PROGNÓSTICO	43
1.13 RELATO DE CASO	44
1.13.1 DISCUSSÃO	48
2. CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS.....	50

RESUMO

O linfoma ou linfossarcoma, uma das neoplasias mais comuns em caninos, representa um grupo variado de neoplasias que têm em comum a sua origem nos linfócitos, consequência da alteração e proliferação maligna dos órgãos linfoides sólidos. De etiologia multifatorial, e há predisposição racial, porém, qualquer animal desenvolver a enfermidade. A sintomatologia do linfossarcoma depende diretamente de sua classificação anatômica. Seu diagnóstico é realizado através da citologia e histopatologia. Técnicas avançadas como a imunohistoquímica e o PCR podem ser realizados para a classificação imunofenotípica, e o tratamento adotado é o quimioterápico. Este trabalho tem como objetivo relatar a necropsia de um canino, Labrador, de 8 anos, que apresentava manifestações clínicas neurológicas agudas que incluíam convulsão, deambulação anormal e hiperestasia. Em exame histopatológico do encéfalo notou-se proliferação neoplásica maligna de células redondas condizentes com o diagnóstico de linfoma extranodal primário em sistema nervoso central. Desta forma, o relato de caso visa abordar o quadro clínico da doença, e os diagnósticos macroscópicos e microscópicos obtido a partir de descrição dos padrões das lesões encontrados durante a necropsia, e de lâminas histológicas concernentes ao relato do caso descrito.

Palavras-chave: Oncologia; Linfoma extranodal; Patologia; Histopatologia, Necropsia

CAPÍTULO I – IMPORTÂNCIA E DESCRIÇÃO DO LOCAL DO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO (ESO)

1. INTRODUÇÃO

A base teórica dos cinco anos de graduação associada à prática vivenciada no período de Estágio Supervisionado Obrigatório (ESO) garante a consolidação do conhecimento necessário para o processo de aprendizado para a finalização do curso de bacharelado em Medicina Veterinária. O ESO concede a experiência prática necessária para que o futuro profissional possa ter o discernimento na condução de casos clínicos, protocolos de tratamentos e, com racionalidade, garantir as melhores decisões para o paciente.

O Estágio Supervisionado Obrigatório foi realizado na Universidade Estadual Paulista – UNESP, campus de Jaboticabal, localizada na cidade de Jaboticabal-SP, no período de 21 de setembro a 7 de dezembro do ano de 2018, totalizando carga horária de 432 horas, orientado pela Prof^a Dr^a Edna Michelly de Sá (UFRPE/SEDE).

Durante o período de 21 de setembro a 06 de novembro de 2018, a primeira parte do ESO foi realizada no Hospital Veterinário (HV) de Pequenos Animais, e supervisionado pela Prof^a. Dr^a Marileda Bonafim Carvalho (UNESP/Jaboticabal). Durante o período de 07 de novembro a 07 de dezembro, a segunda parte do estágio foi realizada no Setor de Patologia Animal, sob supervisão da Prof^a. Dr^a Rosemeri de Oliveira Vasconcelos (UNESP/Jaboticabal).

O presente trabalho tem como finalidade apresentar o relatório de atividades desenvolvidas durante o estágio, o qual irá descrever a estrutura da unidade concedente, casuística acompanhada, atividades desenvolvidas e relatar um caso de linfoma extranodal primário em canino.

Figura 1 - Entrada de acesso à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal SP, 2018.



Fonte: <http://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/noticia/2017/03/unesp-oferece-curso-gratuito-de-mandarim-no-campus-de-jaboticabal.html>

Figura 2 - Departamento de Patologia Veterinária da Unesp, Jaboticabal – SP.



Fonte: Arquivo pessoal, 2018.

2. DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO

2.1 SETOR DE CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS ANIMAIS

Durante o período de 21 de setembro a 06 de novembro de 2018, o ESO foi realizado no Hospital Veterinário (HV), no Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), sob supervisão da Prof^a. Dr^a Marileda Bonafim Carvalho, totalizando 256 horas.

Além da Clínica Médica e Cirúrgica de pequenos e grandes animais, o HV da UNESP oferece serviços com especialidades médicas nas áreas de Ortopedia, Neurologia, Fisioterapia, Anestesiologia, Nefrologia e Urologia, Oftalmologia, Cardiologia, Obstetrícia, Dermatologia, Nutrição, Oncologia, Diagnóstico por Imagem e Clínica Médica de Animais Silvestres. Os exames laboratoriais são realizados nos setores de Patologia Clínica. Além disso, o setor da CMPA recebe suporte diagnóstico dos setores de Patologia Animal e da Medicina Preventiva.

O Hospital Veterinário possui 32 residentes, os quais trabalham em contínua integração entre os setores. Esta integralidade garante maior interação entre os professores, residentes e estagiários acerca dos casos que são admitidos no HV.

O setor de Clínica Médica de Pequenos Animais possui sete residentes, dos quais dois pertencem ao segundo ano (R2) e cinco pertencem ao primeiro ano (R1). A CMPA possui cinco ambulatórios disponíveis para a realização de consultas e exames clínicos e físicos, além de dividir com os demais setores a sala de fluidoterapia e sala de preparação de exames. O setor possui uma sala principal, onde os estagiários e residentes têm acesso à aparelhagem (glicosímetro, doppler, laringoscópio, ambu, entre outros) e materiais necessários para a realização dos exames.

Figura 3 - Ambulatório de atendimento do Setor de CMPA da UNESP, Jaboticabal – SP.



Fonte: arquivo pessoal 2018.

Figura 4- Sala de fluidoterapia do Setor de CMPA da UNESP, Jaboticabal – SP.



Fonte: Arquivo pessoal, 2018.

2.2 SETOR DE PATOLOGIA VETERINÁRIA

Durante o período de 07 de novembro a 7 de dezembro de 2018, o estágio foi realizado no Departamento de Patologia Veterinária da universidade FCAV/UNESP – Campus de Jaboticabal, na área de Patologia Veterinária, sob a orientação da Prof.^a. Associada Dr^a. Rosemeri de Oliveira Vasconcelos, totalizando 168 horas.

O Setor de Patologia Veterinária da UNESP dispõe atualmente de quatro residentes, dos quais um é R2, e os outros três residentes são R1.

Dos serviços oferecidos pelo setor, estão incluídos a realização de exames histopatológicos a partir de biópsias provenientes do HV, ou de solicitações particulares, além da realização de necropsias de animais de companhia e de produção.

O laboratório de histopatologia do setor de Patologia conta com a presença de um técnico que realiza os processamentos das amostras recebidas.

Figura 5 - Laboratório de histopatologia do Setor de Patologia Veterinária da Unesp/Jaboticabal



Fonte : Arquivo pessoal, 2018.

O local para realização das necropsias é uma sala separada, feita com azulejos para facilitar a limpeza. Há uma mesa de alumínio para necropsia de animais de pequeno porte e uma câmara fria assegurar que as carcaças fiquem em ambiente adequado.

Figura 6 – Sala de necropsia do Setor de Patologia Veterinária da Unesp/Jaboticabal.



Fonte : Arquivo pessoal, 2018.

3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO SETOR DE CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS ANIMAIS

Durante o período do ESO em Clínica Médica de Pequenos Animais, o horário de atividades acontecia das 08:00h às 12:00h e das 14:00 às 18:00h, de segunda à sexta, onde se realizava o acompanhamento da rotina do setor, onde as atividades alternavam-se em atendimentos ambulatoriais e emergências.

Durante os atendimentos, o estagiário, sob supervisão dos residentes e professores, realizava a anamnese e o exame físico. Em seguida, o novo caso clínico era repassado ao R1 ou R2 responsável, e então, o estagiário realizava procedimentos como

coleta de sangue e de outros materiais biológicos necessários para conduta diagnóstica [p. ex. raspado de pele, exame otológico, punção aspirativa com agulha fina (PAAF), entre outros]. Além disto, após os atendimentos, havia discussão dos casos e plano de protocolo terapêutico baseado na interpretação dos exames solicitados. Após isto, sob a orientação dos residentes, os estagiários prescreviam as receitas médicas.

O estagiário preenche diariamente, em um sistema computadorizado, as informações sobre os atendimentos realizados durante o expediente do HV. Neste sistema, os dados do paciente (p. ex. nome, identificação, sexo, espécie, raça e peso), a anamnese, suspeita diagnóstica e exames físicos são incluídos. Além disto, o histórico de atendimento dos animais é colocado neste mesmo sistema, facilitando assim a interação entre os médicos veterinários que trabalham no HV.

3.1 DESCRIÇÃO DA CASUÍSTICA

Foram atendidos, no período de estágio, 36 animais, sendo 32 (88%) eram cães e 4 (12%) gatos; 17 fêmeas (42,22%) e 19 machos (52,77%), distribuídos conforme figuras 7 e 8, respectivamente. Durante todos os casos, foram feitas as anamneses e os animais foram submetidos a exames físico e laboratorial necessários à conclusão diagnóstica. A distribuição da casuística do HV do Setor de CMPA de acordo com os diagnósticos estão descritos no quadro 1.

Figura 7 – Porcentagem de cães e gatos atendidos no período de 21 de setembro a 6 de novembro de 2018 no Setor de CMPA do HV – UNESP, Jaboticabal. Arquivo pessoal, 2018.

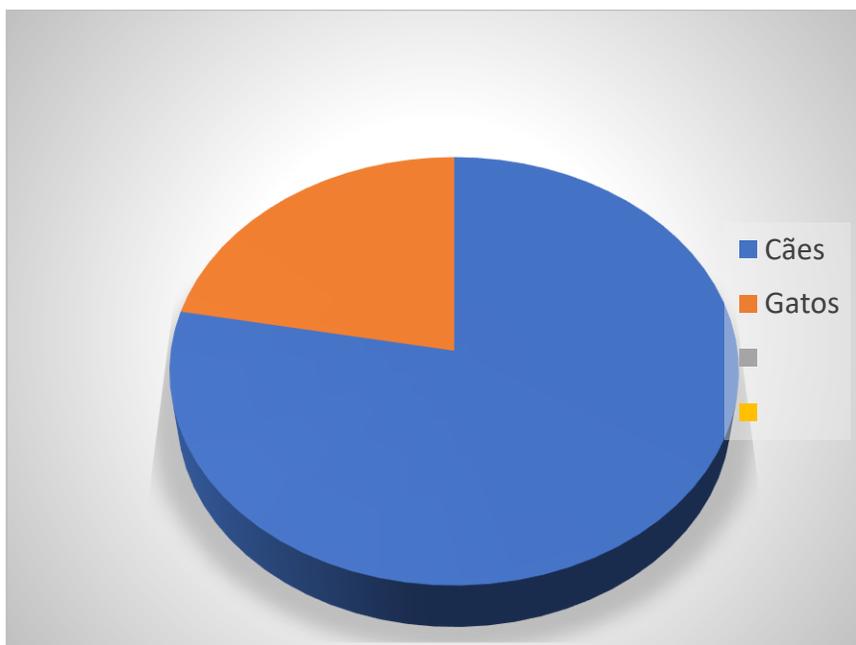


Figura 8 – Porcentagem de fêmeas e machos atendidos no período de 21 de setembro a 6 de novembro de 2018 no Setor de CMPA do HV – UNESP, Jaboticabal. Arquivo pessoal, 2018.

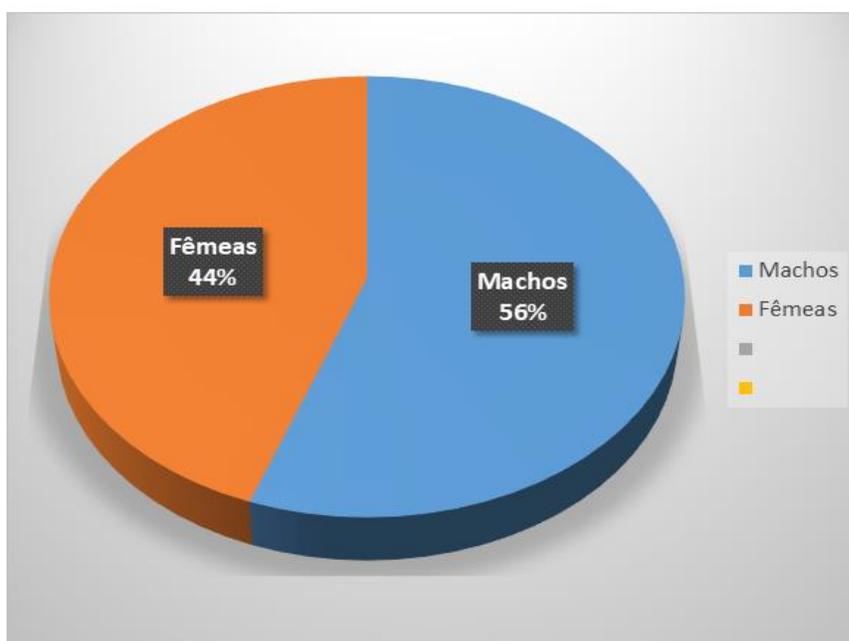


Tabela 1 – Distribuição da casuística de diagnósticos no período entre 21 de setembro a 06 de novembro 2018 no Setor de CMPA do HV – UNESP, Jaboticabal, SP. Arquivo Pessoal, 2018.

DIAGNÓSTICO	N	%
Erliquiose	4	11,11
Pancreatite aguda	1	2,77
Hiperparatireoidismo	1	2,77
Hiperadrenocorticismo	1	2,77
Anemia Hemolítica Imunomediada	1	2,77
Diabetes tipo I	2	5,55
Parvovirose	2	5,55
Gastroenterite	4	11,11
Enterite	2	5,55
Colite	1	2,77
Dermatite úmida	1	2,77
Dermatite fúngica	1	2,77
Dermatite atópica	2	5,55
Otite fúngica	1	2,77
Complexo Gengivite Estomatite Felina	1	2,77
Doença Renal Crônica	1	2,77
Endocardiose valvular	1	2,77
Colapso traqueal	1	2,77
Hérnia diafragmática	1	2,77
Amaurose central	1	2,77
Leishmaniose	1	2,77
Corpo estranho	1	2,77
Imunização	3	8,33
Cistite idiopática	1	2,77
Total:	36	100

Os casos observados com maior frequência foram de animais afetados por doenças infectocontagiosas e/ou parasitárias. O somatório de casos apresentados refere-se ao quantitativo de casos acompanhados.

4. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO SETOR DE PATOLOGIA ANIMAL

No Setor de Patologia Veterinária, a rotina do Estágio Obrigatório acontecida das 8h às 12h e das 14h às 18h, de segunda à sexta, onde as atividades desenvolvidas incluíam necropsias de animais de companhia e produção, diagnósticos histopatológicos, discussão de casos clínicos e descrição de laudos, sob orientação da professora orientadora e junto aos residentes da área. As discussões dos casos são feitas em uma sala, onde se encontra uma aparelhagem chamada “Medusa” devido a quantidade de microscópicos interligados e conectados a um computador para que todos possam participar do estudo.

Figura 9 – Sala de discussão de casos do Setor de Patologia Veterinária da UNESP/Jaboticabal. Arquivo pessoal, 2018.



Durante o período de estágio foram realizadas várias necropsias em animais distintos de companhia e produção. Para isto, foi necessário a autorização dos proprietários para que este procedimento fosse realizado. Os cadáveres dos animais davam entrada no Setor de Patologia através de uma ficha de identificação, onde eram registradas por espécie, sexo, idade, raça e cor. Preenchidos os documentos, as necropsias eram iniciadas.

Além das necropsias, também eram realizados os processamentos histopatológicos tanto de material proveniente das necropsias e de biópsias que eram encaminhadas a partir do HV da UNESP ou de instituições particulares. Desta forma, cada órgão era clivado, colocado em cassetes de biópsia e nomeados com números de identificação, e posteriormente processador de acordo com técnicas convencionais do Laboratório do Setor de Patologia Veterinária da UNESP.

As lâminas histológicas eram observadas nos microscópios do Departamento. Antes da elaboração do laudo, os casos eram previamente discutidos junto à professora responsável pelo setor e residentes médicos veterinários.

4.1 DESCRIÇÃO DA CASUÍSTICA

A descrição das necropsias e biópsias realizadas no período do ESO no Setor de Patologia Veterinária está presente **nas Tabelas 1 e 2**. Foram realizadas o total de seis necropsias e vinte e cinco biópsias no período de 07 de novembro a 7 de dezembro de 2018.

Tabela 1: Relação de necropsias realizadas no período de 07 de novembro a 7 de dezembro de 2018, com a indicação da espécie animal, sexo, raça, idade e diagnóstico.

Espécie	Sexo	Raça	Idade	Diagnóstico
Suína	Macho	-	6 meses	Pneumonia intersticial, pericardite difusa crônica, hepatite necrosante, gastrite crônica e edema cerebral.
Suína	Macho	Linhagem	60 dias	Pneumonia intersticial, pericardite difusa crônica, hepatite necrosante, gastrite crônica e edema cerebral.
Equina	Fêmea	-	-	Peritonite difusa
Equina	Fêmea	-	4 anos	Choque séptico decorrente de metrite; CID
Canina	Macho	SRD	8 anos	Anemia, atrofia linfóide na polpa branca do baço, degeneração hepática severa e trombose.
Canina	Fêmea	SRD	5 anos	Metástase de carcinoma mamário micropapilar; degeneração por glicogênio associada a fibrose moderada

Tabela 2: Relação dos diagnósticos histopatológicos das biópsias realizadas em caninos no período de 07 de novembro a 7 de dezembro de 2018, com a indicação raça, sexo e idade.

Raça	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico
SRD	Macho	2	Necrose e calcificação de tecido adiposo delimitado por cápsula.
Yorkshire	Fêmea	1	Inflamação granulomatosa difusa acentuada associada a bactérias intralesionais.
Bernese	Fêmea	5	Complexo sarcoma histocítico.
Bulldog Inglês	Macho	6	Linfoma linfoblástico cutâneo.
Cocker	Fêmea	13	Formação ectópica de tecido ósseo
SRD	Fêmea	10	Sarcoma de tecido mole grau III.
SRD	Fêmea	6	Cisto infundibular; Tecido mamário com alteração de células colunares; Carcinoma lobular <i>in situ</i> baixo grau e adenose.
Poodle	Fêmea	15	Sugestivo de Metástase de carcinoma.
Border Collie	Fêmea	9	Lipoma
Shih-tzu	Macho	6	Esplenite subaguda associada à atrofia linfoide.
Dachshund	Fêmea	10	Carcinoma cribiforme de mama; Mastocitoma cutâneo baixo grau
Boxer	Macho	3	Cistite crônica com áreas de supuração difusa e moderada
-	Fêmea	13	Carcinoma lobular <i>in situ</i> não invasivo; carcinoma em tumor misto grau I.
Boxer	Macho	11	Tumor de células intersticiais (leydigocitoma)
SRD	Macho	12	Lipoma e fibrose muscular
Lhasa Apso	Fêmea	12	Melanoma oral
SRD	Fêmea	7	Corpo lúteo e cisto folicular
Basset hound	Fêmea	10	Mastocitoma cutâneo alto grau/grau III; metástase de mastocitoma cutâneo
SRD	Macho	5	Melanocitoma
Rottweiler	Fêmea	8	Processo inflamatório crônico granulomatoso difuso; hepatite aguda moderada associada à degeneração hidrópica acentuada e difusa.
SRD	Fêmea	7 anos	Metastase de carcinoma mamário micropapilar; degeneração por glicogênio associada a fibrose moderada.
SRD	Fêmea	4 anos	Mastocitoma cutâneo baixo grau/ Grau I

CAPÍTULO II – LINFOMA EXTRANODAL PRIMÁRIO EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE CANINO - RELATO DE CASO

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Introdução

Neoplasia é um “crescimento novo” composto por células, originalmente derivadas de tecidos normais, que sofreram alterações que o permite tornar-se não responsivo aos controles de crescimento normais e expandir-se além de seus limites anatômicos normais (McGavin et al., 2009).

As neoplasias são classificadas em benignas e malignas, sendo as benignas geralmente são curáveis e raramente responsáveis pela morte do hospedeiro. Já as neoplasias malignas podem se espalhar por meio de metástases, são agressivas e podem levar o animal ao óbito (McGavin et al., 2009).

Essas neofomações refletem o tipo celular do qual se presume a origem, podendo assim ser classificadas em tumores epiteliais e tumores mesenquimais (McGavin et al., 2009). De acordo com Goldschmidt & Hendrick (2002), as neoplasias de células redondas são, em sua maioria, tumores mesenquimais, devido à semelhança morfológica entre as células. Além disto, são identificadas macroscopicamente como massas geralmente localizadas em tecidos cutâneo e subcutâneo. São incluídas nesta classificação mastocitomas, histiocitomas, plasmocitomas, linfomas e o tumor venéreo transmissível (TVT).

O linfoma, conhecido por linfossarcoma ou linfoma não Hodgkin (LNH), é uma doença maligna, que corresponde a um grupo de neoplasias que possuem sua origem a partir de células linfoides, cujas células sofreram transformação na fase de desenvolvimento (Vail & Young et al., 2007). Ainda de acordo com autores citados anteriormente, os órgãos mais comumente afetados são os órgãos linfoides primários (timo e medula óssea) e os órgãos linfoides secundários (baço e linfonodos), podendo também ocorrer em quase todos os órgãos do corpo.

De acordo com Kimura (2012), o linfoma não Hodgkin possui diferentes tipos e subtipos histológicos, oriundos de cada fase da ontogenia dos linfócitos T e B.

Dentre as diversas classificações anatômicas do linfoma, o linfoma cerebral primário classifica-se em linfoma extra-nodal. O termo *primário* reflete a distinção entre essas lesões e o envolvimento secundário do SNC por um linfoma não Hodgkin oriundo de outra região corporal. O envolvimento do sistema nervoso, quando ocorre no linfoma não Hodgkin, manifesta-se pela presença de células malignas dentro do LCR e ao redor das raízes durais, e às vezes, pela infiltração de áreas superficiais do cérebro ou medula espinhal por células malignas (COTRAN et al., 2000).

Além disto, os neoplasmas encefálicos possuem predileção racial por raças como o Golden Retriever, Boxer, Labrador Retriever, Collie, Dobermann Pinscher, Schnauzer e Airedale Terrier (Costa, 2009).

Segundo Vail & Young (2007), a forma extranodal pode ocorrer em qualquer local fora dos órgãos linfoides, e além do SNC, pode acometer osso, testículo, bexiga urinária, coração, cavidade nasal e vasos sanguíneos. Ainda de acordo com autor, a forma extranodal é a menos prevalente entre os linfomas que acometem os cães.

Sendo assim, este trabalho tem como objetivo, revisar e discutir aspectos relevantes para o diagnóstico de linfossarcoma extranodal primário em sistema nervoso central em canino, ressaltando a relevância da histopatologia como ferramenta diagnóstica para a doença.

1.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA LINFÓIDE

O principal alvo dos linfomas malignos, o sistema linfoide, é composto por órgãos linfoides primários, secundários e por células do sistema mononuclear fagocitário, que estão presentes no sangue, linfa e tecido conjuntivo. Além da defesa do organismo contra os microrganismos invasores e toxinas, o sistema imunitário responde pela eliminação das células cancerígenas (Junqueira & Carneiro, 2008; McGavin, 2013).

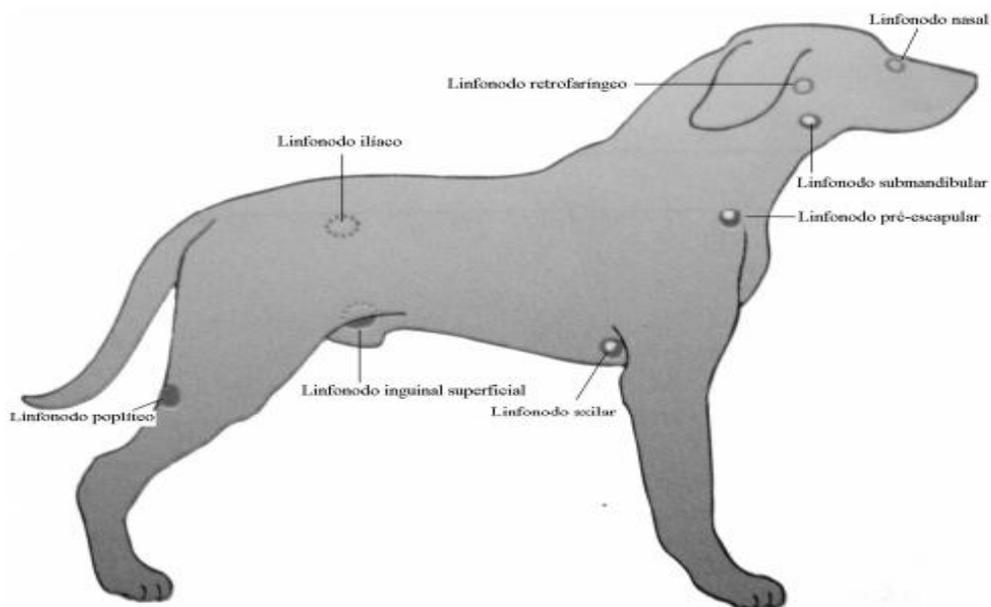
Os linfócitos originam-se a partir dos órgãos linfoides, e classificam-se em dois tipos principais (B e T). Além disto, por terem função de defesa, são encontrados em praticamente todos os tecidos e órgãos (Junqueira & Carneiro, 2004).

Por outro lado, os linfonodos são órgãos encapsulados, constituídos por tecido linfoide e se espalham pelo corpo, sempre no trajeto de vasos linfáticos. A cápsula que envolve os linfonodos se constitui por tecido conjuntivo denso e o parênquima deste órgão apresenta região cortical, localizada abaixo da cápsula, e região medular, ocupando o centro do linfonodo (Junqueira, 2013).

A região cortical ou paracortical não apresenta nódulos linfáticos e predominam os linfócitos B e T, células reticulares e alguns plasmócitos e macrófagos. A região medular é constituída pelos cordões medulares formados principalmente por linfócitos B, contendo também fibras, células reticulares e macrófagos (Junqueira, 2013).

De acordo com Nelson & Couto (2009), há uma distribuição dos linfonodos conforme o centro linfático e a região anatômica. Os grupos de linfonodos agrupam-se segundo elucidado na **Figura 11** (Couto, 2009).

Figura 11 - Distribuição anatômica dos linfonodos clinicamente relevantes no cão.



1.3 EPIDEMIOLOGIA

O linfoma é uma doença de elevada incidência na população canina mundial, (HOSKINS, 2001), onde é representado por cerca de 7 a 24% de todas as neoplasias e 83% das desordens tumorais de origem hematopoiética (VAIL e YOUNG, 2007).

Evidências raciais demonstram predisposição para o desenvolvimento do linfossarcoma em cães das raças Boxer, Bullmastiff, Rottweiler, Poodle, Scottish Terrier, Airdale, Bulldogs, Bealge e São Bernardo, sendo menos frequente em Dachshund, Pomeranians e Chihuahua (Dhaliwal et al., 2003; Vail & Young, 2007; Rocha et al., 2010).

1.4 ETIOLOGIA

Embora a etiologia do linfoma não esteja bem estabelecida, há fatores que contribuem para o desenvolvimento da enfermidade. Apesar de alterações aberrantes no sistema imune e doenças autoimunes terem sido observadas em cães com linfoma, não se sabe, no entanto, a relação de causa e efeito para o desenvolvimento da neoplasia (SILVA et al., 2016).

Foi mencionado, no entanto, por Vail & Young (2007), que o linfoma pode estar associado a habitação em áreas próximas de áreas industriais, exposição a campos magnéticos, medicação imunossupressora e dermatite atópica, cuja dermatopatia está relacionada com o linfoma cutâneo e agentes infecciosos.

1.5 CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA E SINAIS CLÍNICOS

De acordo com a localização anatômica do tumor, o linfoma canino é classificado em multicêntrico, alimentar, mediastínico, cutâneo e extranodal em ordem decrescente de ocorrência (Ribeiro et al., 2015).

A forma multicêntrica é a manifestação anatômica mais frequente, correspondendo a 80% dos tipos de linfoma (Couto, 2009), sendo caracterizada por linfadenomegalia superficial com envolvimento de múltiplos linfonodos em várias regiões do organismo e geralmente não apresentam dor (Proença, 2009). A maioria dos animais não apresentam sintomatologia clínica além da linfadenomegalia generalizada, porém quando apresentam, os sintomas são inespecíficos e incluem anorexia, perda de peso, letargia,

episódios febris, aumento de volume das tonsilas, desidratação, caquexia, ascite, edema localizado, palidez das mucosas e icterícia (Fighera et al., 2006; Vail & Young, 2007). De acordo com Fighera (2006), o linfoma multicêntrico afeta os linfonodos superficiais e profundos, baço, fígado, tonsilas e medula óssea.

Por outro lado, a forma alimentar é representada por 5 a 7% de todos os linfomas que acometem os cães e atingem a submucosa e a lâmina própria do intestino delgado, sendo observada a presença de úlceras superficiais, podendo também ocorrer infiltração transmural da serosa (Vail & Young, 2007). Os principais sintomas são inespecíficos e incluem perda de peso, anorexia, hipoproteinemia, má absorção, vômito e diarreia (Proença, 2009).

O linfoma mediastínico corresponde a cerca de 5% de todos os casos de linfoma (Proença, 2009), envolvendo o timo e/ou linfonodos mediastinais (Vail & Young, 2007). Os sinais clínicos geralmente são consequências de derrames pleurais, que incluem dispneia, taquipneia, tosse, regurgitação, cianose, e alterações nos sons cardíacos e pulmonares (Vail & Young, 2007).

O linfoma cutâneo é uma neoplasia linfóide maligna que representa de 3 a 8% das neoplasias tegumentares em cães (Rodigheri, 2007). De acordo com Fontaine (2009), esta classificação neoplásica pode ser definida como epiteliotrópica, com envolvimento da epiderme, ou não epiteliotrópica, quando sua localização é apenas na derme. Segundo Kimura (2012), o linfoma cutâneo possui múltiplos nódulos, geralmente alopecicos, às vezes ulcerados, acometendo a cabeça, tronco e extremidades. Pode também envolver a mucosa oral, os linfonodos, o baço, o fígado e a medula óssea (NORTH & BANKS, 2009).

Em contrapartida, o linfoma extranodal (misto ou solitário) define-se como o surgimento de um tumor linfoide isolado em qualquer órgão que não pertença ao tecido linfoide primário ou secundário. Menos prevalente que outras formas, a extranodal primária pode ocorrer em qualquer localização fora do sistema linfoide (pele, olho, sistema nervoso central, osso, testículo, bexiga urinaria, coração, cavidade nasal e vasos sanguíneos (Ribeiro et al., 2015).

De acordo com Cardoso (2004), os sinais clínicos da forma extranodal estarão relacionados com os órgãos acometidos. Os sinais neurológicos dependem da localização, tamanho e taxa de crescimento da neoplasia e são resultantes de compressão, invasão direta dos tecidos, edema, inflamação e necrose (Santos et al., 2012). Em consequência disto, os principais achados clínicos incluem convulsão, deambulação, paralisia e paresia (Cardoso, 2004).

Segundo Cotran (2000), as lesões tumorais em SNC frequentemente são múltiplas e envolvem estruturas profundas de substância branca e o córtex, com propagação periventricular comum. Além disto, a maioria dos linfomas cerebrais primários originam-se de células B. Independente do contexto clínico, ainda segundo Cotran (2000), o linfoma primário é uma doença agressiva com resposta fraca à quimioterapia em comparação aos linfomas periféricos.

1.6 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Recentemente foi descrita a classificação para neoplasias linfoides, propostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), e dentro desta classificação, os linfomas são classificados como de baixo grau (células pequenas, baixo índice mitótico, progressão lenta, pouco responsivos à quimioterapia e tempo de maior sobrevida) e linfomas de alto grau ou intermediário (progressão rápida, porém mais responsivos à quimioterapia) (WILLMANN et al., 2009).

As classificações histológicas para o linfoma canino têm sido adaptadas a partir de diferentes classificações do linfoma humano e auxiliam na determinação do prognóstico dos linfomas (Moreno et al., 2007). Dois sistemas de classificação do linfoma humano, a *Working Formulation* e o sistema *Kiel* foram adaptados, e considerados os mais completos quando comparados a outros sistemas (MILNER, 1996).

A *Working Formulation* classifica o tumor em difuso ou folicular, com base no padrão tecidual, e em pequeno ou clivado, grande e imunoblástico de acordo com o tipo celular (Lieberman, 1986). Além disto, esta classificação tem maior correlação na determinação da sobrevida do paciente. O sistema *Kiel*, por outro lado, faz a avaliação da morfologia

celular (centroblástico, centrocítico e imunoblástico) e a imunofenotipagem (células B ou T) (Moreno et al., 2007).

O sistema *Working Formulation* e o sistema *Kiel* classificam a neoplasia de acordo com o grau de malignidade em baixa ou alto; porém, o primeiro adiciona o grau de malignidade intermediário.

1.7 CLASSIFICAÇÃO IMUNOFENOTÍPICA

Utiliza-se esta classificação para identificar os marcadores de linfócitos a partir de anticorpos específicos para o reconhecimento dos tipos celulares. Como exemplo citado por Dickinson (2008), o anticorpo monoclonal anti-CD3 identifica os linfomas de celular T, enquanto o anticorpo monoclonal anti-CD79a reconhece os linfomas de células B. Sendo assim, é possível a determinação da presença de uma população homogênea de células com o mesmo fenótipo (T ou B), necessários para o diagnóstico do linfoma (Vail & Young, 2007).

A imunofenotipagem também é importante para o parâmetro prognóstico, devido a existência de diferenças na apresentação clínica e na resposta ao tratamento entre linfomas de células B e T (Kiupel, 1999).

1.8 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas clínicos que surgem associados ao linfoma maligno canino são variados e dependem da localização e extensão do tumor (Vail & Young, 2007).

O linfoma maligno multicêntrico caracteriza-se pela linfadenomegalia superficial generalizada e não dolorosa. Nos estágios iniciais, a linfadenomegalia pode estar associada aos linfonodos submandibular e pré escapular (Vail & Young, 2007).

De acordo com Nelson & Couto (2015), os animais com a forma multicêntrica são avaliados devido aos sinais clínicos não específicos e específicos. Também podem ser observados sinais como perda de peso, anorexia, vômito, diarreia, ascite, dispneia, polidipsia, poliúria, febre, letargia, tosse, apatia e hiporexia (Fighera et al., 2016).

No linfoma alimentar, o animal pode apresentar anorexia, perda de peso progressiva, vômito e diarreia crônica (Jericó et al., 2015). Já no linfoma mediastinal, os cães apresentam dispneia, tosse, regurgitação, taquicardia, cianose, letargia e efusão pleural Vail & Young (2007). Segundo Nelson & Couto (2015), alguns cães com linfoma mediastinal têm edema acentuado na cabeça e no pescoço, causado pela compressão dos linfonodos aumentador (síndrome da veia cava anterior).

No linfoma cutâneo podem ser observadas massas alopécicas, ulceradas, exsudativas ou sangrantes, únicas ou múltiplas (Figuera et al., 2016). Os sinais clínicos nos cães com linfomas extranodais variam e dependem da localização da massa, e podem incluir lesões cutâneas como: eritema, prurido, descamação, alopecia e lesões ao nível de transições mucocutâneas (Nelson & Couto, 2015).

De acordo com Cardoso (2004), os sinais clínicos da forma extranodal estarão relacionados com os órgãos acometidos. No linfoma ocular, as manifestações clínicas mais frequentes são hifema, uveíte, conjuntivite, glaucoma, exoftalmia e sinéquia (Andrade et al., 1994). Os sinais neurológicos dependem da localização, tamanho e taxa de crescimento da neoplasia, e são resultantes de compressão, invasão direta dos tecidos, edema, inflamação e necrose (Santos et al., 2012).

1.9 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS

As síndromes paraneoplásicas são manifestações clínicas associadas a neoplásicas que ocorrem e locais distantes do tumor primário ou de suas metástases. Os sinais clínicos destas síndromes antecedem ou acompanham a clínica desencadeada pela neoplasia (Ferreira et al., 2018).

Os tumores comprometem diretamente a função dos órgãos em que se originam pela substituição do tecido normal e pelo rompimento das relações anatômicas normais dos órgãos afetados (McGavin, 2009).

A síndrome pode surgir como um dos primeiros sinais de malignidade, correspondendo a efeitos metabólicos, endócrinos e hematológicos, como consequência do linfoma. A caquexia e a anemia são as alterações sistêmicas mais frequentes da síndrome. O desenvolvimento da anemia crônica ocorre pela diminuição do tempo de

vida dos eritrócitos, alteração do metabolismo de ferro ou resposta deficiente da medula óssea à eritropoietina, ou como anemia hemolítica imunomediada adquirida pela destruição prematura dos eritrócitos (OGILVIE, 2003).

De acordo com Proença (2009), a anemia pode estar associada à trombocitopenia e à leucopenia, provavelmente devido à perda da capacidade celular de suprimir as doenças autoimunes, o que contribui para a destruição imunomediada das células.

A hipercalemia é a síndrome paraneoplásica mais registrada nos casos de linfoma, e isto é explicado pela produção de um peptídeo semelhante ao paratormônio das células neoplásicas (Ribeiro et al., 2015), e da liberação de fatores de reabsorção óssea, como o fator ativador de osteoclastos, por parte dos linfócitos neoplásicos (Figuera et al., 2002). De acordo com Vail & Young, 2007, outra justificativa para isto pode estar relacionada à produção de fatores como interleucina 1, fator de necrose tumoral α , fator de crescimento tumoral β e análogo de vitamina D, fatores estes que retiram cálcio dos ossos liberando na circulação, fazendo com que haja aumento do seu nível sérico (ROCHA et al, 2010). Como sintomas clínicos da hipercalemia, pode-se citar a poliúria, polidipsia, anorexia, vômito, diarreia ou obstipação, depressão e arritmias cardíacas (Proença, 2009).

1.10 DIAGNÓSTICO

Diante de uma suspeita de linfoma, devem ser realizados exame físico completo, hemograma, bioquímico e urinálise, sendo o diagnóstico definitivo por exame citológico ou histopatológico (Vail & Young, 2007).

Exames de imagem como radiografia do tórax, do abdômen e ultrassonografia abdominal são imprescindíveis para a realização do estadiamento clínico da neoplasia (Ribeiro et al., 2015). Pode-se dispor também de exames como ecocardiografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética nuclear (RM) (PROENÇA, 2009).

Após o diagnóstico e a recolha de informação através de exames complementares, o estadiamento da doença é feito de acordo com a extensão e grau de envolvimento dos órgãos internos, de forma a obtermos um prognóstico mais adequado (Vail & Young, 2013).

A tabela a seguir mostra o estadiamento clínico proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), descrito por Owen (1980) e complementado por North e Banks (2009).

Tabela 4 – Sistema de estadiamento clínico pela OMS para o linfoma nos animais domésticos.

Estágio	Extensão
I	Apenas um linfonodo envolvido ou apenas um órgão linfoide acometido
II	Envolvimento de vários linfonodos de uma área
III	Aumento generalizado de linfonodos
IV	Envolvimento de fígado e/ou baço
V	Manifestação sanguínea, envolvimento de medula óssea ou outros órgãos hematopoéticos.
Subestágios	a Sem sinais ou com sintomas sistêmicos b Com sinais ou sintomas sistêmicos

1.10.1 EXAME FÍSICO

Durante o exame físico, é sugerido por Vail & Young (2007) a palpação abdominal, além da palpação de todos os linfonodos acessíveis, incluindo aqueles palpáveis por exame retal. Segundo estes autores, a palpação dos linfonodos auxilia no diagnóstico do linfoma, visto que pode revelar a presença e grau de organomegalia como a hepatoesplenomegalia, e linfonodos mesentéricos.

Através da auscultação pode-se suspeitar do envolvimento torácico, seja pela presença de massas no mediastino e/ou de derrame pleural (Vail & Thamm, 2005).

O exame oftalmológico, incluindo a observação do fundo do olho, deve também ser realizado, podendo revelar algumas alterações, tais como uveítes (Ribeiro, 2015), hemorragias da retina ou infiltrações oculares (Vail & Thamm, 2005).

1.10.2 PERFIL HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO

Embora o diagnóstico definitivo seja concretizado pela análise citológica e/ou histopatológica, os exames laboratoriais clínicos e de imagem são imprescindíveis para o estadiamento clínico da afecção, e deste modo, fornecer dados referentes a seu nível de extensão e grau de comprometimento orgânico do linfossarcoma (Cunha et al., 2011). Os exames laboratoriais complementares devem incluir hemograma e perfil bioquímico sérico renal e hepático; e os de imagem, exame radiológico torácico e ultrassonografia abdominal (Vail & Young, 2007).

A anemia, geralmente normocítica normocrômica, é a anormalidade hematológica mais comum entre os cães com linfoma (Madwell & Feldman, 1980). Nas situações em que há o envolvimento da medula óssea, a anemia geralmente acompanha trombocitopenia e leucopenia (Vail & Young, 2007). A presença de anemia no momento do diagnóstico do linfoma está associada com menor tempo de sobrevida para cães (Cápuia et al., 2011).

Pode-se observar também monocitose, trombocitopenia, linfocitose, citopenias isoladas ou combinadas, e células linfóides anormais (CÁPUA et al., 2017).

De acordo com Vail & Young (2007), a hipercalcemia é a alteração mais comum encontrada no perfil bioquímica, seguida pelo aumento das enzimas hepáticas; hiperglobulinemia, principalmente em tumores linfocitários de células B.

1.10.3 EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem indicados para o estadiamento clínico da afecção incluem a radiografia torácica e do abdômen, e a ultrassonografia abdominal (Cunha et al., 2011). Em exames radiográficos, as alterações encontradas em cães com linfossarcoma variam

com a forma e a localização anatômica, porém as mais comuns incluem a linfadenopatia e/ou organomegalia (Nelson & Couto, 2014).

Para a avaliação de massas mediastinais, a utilização de ultrassonografia é bastante útil. Além disto, diversas anormalidades podem ser detectadas, como organomegalias, alterações na ecogenicidade hepática e esplênica, espessamento em intestino, massas esplênicas e efusão (Daleck et al., 2009). Exames de imagem servem ainda como auxílio para punções aspirativas ou biopsias ecoguiadas, possibilitando desta forma, a confirmação do diagnóstico e também o estadiamento clínico (Morris & Dobson, 2008; Nelson & Couto, 2014).

1.10.4 CITOLOGIA ASPIRATIVA COM AGULHA FINA

A citologia aspirativa por agulha fina permite definir o diagnóstico de linfossarcoma, sendo um procedimento que oferece um diagnóstico quase imediato, com baixo índice de falso-negativo e de fácil realização (DALECK et al., 2009).

No linfoma, as células são classificadas como células redondas e não possuem aderências nem arranjos ordenados entre elas. A maioria das células apresentam um nucléolo proeminente e citoplasma basofílico, ou com uma cromatina fina, sem nucléolos visíveis. Já os linfomas de células pequenas são difíceis de identificar por meio do exame citopatológico (THALHEIM et al., 2013; NELSON & COUTO, 2009).

1.10.5 EXAME HISTOPATOLÓGICO

Embora a citologia possa, em muitos casos, diagnosticar o linfoma, a biópsia dos tecidos deve ser incluída como método a ser utilizado. A análise histopatológica, além de permitir o diagnóstico da doença, possibilita a determinação do comportamento biológico do tumor (Withrow, 2001). Os métodos mais utilizados são a biópsia por agulha (agulhas “Tru-Cut”), biópsia por “punch”, biópsia incisional e a biópsia excisional (Withrow, 2001).

Caso não seja possível fazer o diagnóstico desta forma pode ser necessário recorrer a colorações especiais ou procedimentos mais especializados, tal como a

imunocitoquímica ou imunohistoquímica, técnicas de diagnóstico molecular e PCR para o diagnóstico de linfoma maligno (Couto, 2009).

1.11 TRATAMENTO

Após estabelecido o diagnóstico citológico ou histopatológico de linfoma, o prognóstico e as opções terapêuticas em potencial devem ser discutidos junto ao tutor do animal (MacEwen et al., 2001).

Embora a quimioterapia se apresente como uma modalidade terapêutica mais adequada visto que o linfoma é, normalmente, uma doença sistêmica, a taxa de cura é baixa em cães. O tempo médio de vida esperado para animais tratados é de aproximadamente 16 meses, com uma taxa de sobrevivência de dois anos após diagnóstico entre 20 e 30% (Ribeiro et al., 2015; Couto et al., 2015)

De acordo com Vail & Young (2007), os agentes quimioterápicos mais indicados na atualidade são doxorubicina, L-asparaginase, vincristina, ciclofosfamida e prednisolona; e os de segunda linha incluem vimblastina, actinomicina-D, mitoxantrona, clorambucil, citosina arabinosídeo e lomustina.

1.12 PROGNÓSTICO

De acordo com MacEwen (2001), o prognóstico para o linfoma canino relaciona-se a fatores como a sua apresentação anatômica, estágio clínico, classificação histológica e imunofenótipo. Além disto, o protocolo quimioterápico utilizado, o tempo de instituição do tratamento, bem como a resposta inicial do paciente ao tratamento, são fatores importantes para a definição do prognóstico e período de sobrevida (Cunha et al., 2011).

Linfomas cutâneos primários, alimentar difuso, com envolvimento primário do SNC, com infiltração da medula óssea ou com circulação de linfoblastos malignos no sangue periférico estão relacionados a pior prognóstico (Vail et al., 2001).

Segundo a OMS, cães nos estágios III, IV ou V e com sinais clínicos da doença têm pior prognóstico do que animais nos estágios I ou II (OMS) e assintomáticos (Kiupel et al., 1999). O imunofenótipo T determina pior prognóstico do que o imunofenótipo B, e animais

que apresentam hipercalcemia como síndrome paraneoplásica, associada ao imunofenótipo T, contribui para um pior prognóstico (Balhesteros, 2006).

1.13 LINFOMA PRIMÁRIO EXTRANODAL DE SNC EM CANINO - RELATO DE CASO

Um animal da espécie canina, macho, labrador, 8 anos foi atendido no Hospital Veterinário da Unesp – Jaboticabal em estado emergencial. Durante anamnese, tutor relatou que o paciente apresentava alteração supostamente neurológica há uma semana e meia.

Assim que os sinais clínicos iniciaram, o tutor levou o paciente para uma clínica particular, onde o médico veterinário de plantão tratou com prednisona na dose de 0,5mg/kg por cinco dias. Após a medicação, o tutor referiu melhora inicial, porém posterior piora nos dias subsequentes.

Durante o exame físico, o paciente demonstrou ataxia, deambulação, sialorreia e vocalização, além de hiperestesia de membros.

Após avaliação clínica, foram coletadas amostras sanguíneas para hemograma e bioquímica sérica (Pt, Alb, Alt, Creat, Ureia e Fa) e o animal foi medicado com diazepam na dose de 2mg/kg e fenobarbital na dose de 2mg/kg. Mesmo com administração das drogas, o animal não apresentou melhora.

Os exames de hemograma e bioquímico estavam dentro dos parâmetros de normalidade.

Desta forma, diante da agudicidade do quadro e da falta de resposta às medicações, o médico veterinário responsável e o tutor optaram pela eutanásia.

Diante disto, a carcaça do animal foi encaminhada ao Setor de Patologia Veterinária, sendo a necropsia realizada no dia posterior.

No exame externo do cadáver, tratava-se de um macho não castrado, de escore corporal 7 de 1 a 9. Além disto, o animal apresentava mucosas congestas.

Na análise *in situ*, a cavidade abdominal não demonstrou alterações macroscópicas dignas de nota.

Por outro lado, a traqueia continha de discreta quantidade de conteúdo espumoso em porção final (região de carina). Os pulmões apresentavam-se com lobos caudais congestionados e ao corte drenavam discreta quantidade de sangue.

O encéfalo apresentava-se congestionado, com vasos meningeos evidenciados.

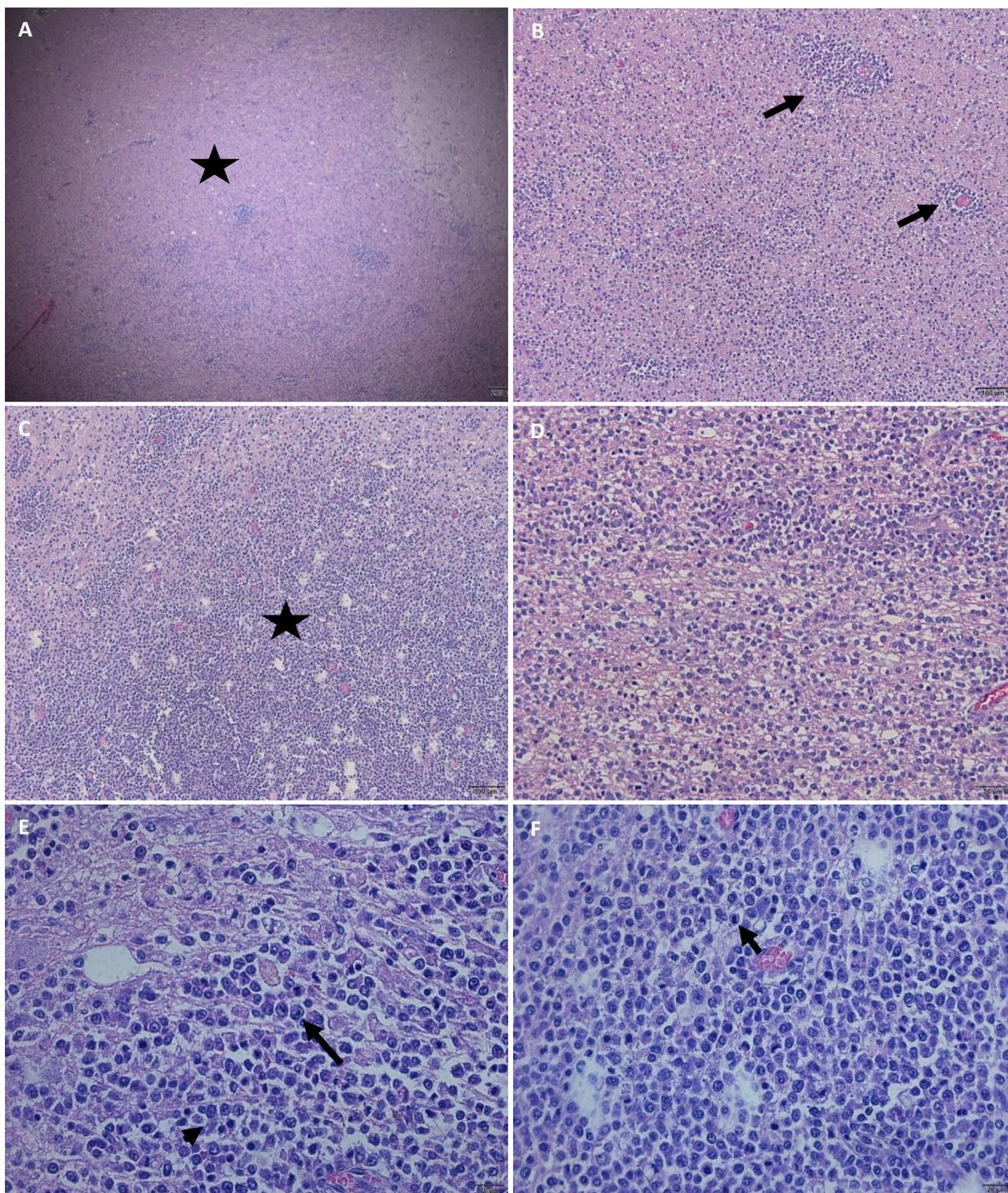
Fragmentos do pulmão, baço e do encéfalo foram coletados e fixados em formol 10% para posterior análise histopatológica.

Na análise histopatológica, o pulmão apresentava moderada quantidade de conteúdo amorfo hialino intraalveolar (edema), áreas multifocais de enfisema e acentuadamente congestionado. O baço apresentava moderada hemossiderose.

O encéfalo apresentava-se com proliferação neoplásica maligna de células redondas, densamente celular, mal demarcado, não encapsulada e de crescimento infiltrativo. As células estão dispostas de forma difusa e arranjadas em lençóis. Individualmente, as células possuíam formas e limites distintos, com citoplasma escasso, acidófilo e relação núcleo:citoplasma aumentada. Os núcleos eram arredondados, por vezes, clivados, hipocromáticos e paracentrais, com cromatina grosseiramente agrupada e nucléolos únicos e evidentes. Anisocariose e anisocitose moderadas. Binucleação e cariomegalia discretas. Foram observadas 55 figuras de mitose em 10 campos com objetiva de 40x. Adicionalmente, notou-se área focal de tumefação (desmielinização) e moderada congestão difusa (**figura 8**).

Quanto ao diagnóstico referido em laudo, o animal apresentou edema intraalveolar, e linfoma linfocítico de pequenas células em encéfalo, caracterizando linfossarcoma primário extranodal em SNC do cão; e a *causa mortis* foi a eutanásia.

Figura 8 – (A) Numerosas células linfoides difusas em substância cinzenta (estrela). H&E. Objetiva de 10x. (B) Distribuição difusa de células linfoides em maior aumento formando densos aglomerados perivascularares ocupando o espaço de Virchow- Robin (seta). H&E. Objetiva de 20x. (C) Aglomerado de linfócitos em substancia cinzenta (estrela). (D) Predominância de linfócitos médios a intermediários. Objetiva de 40x. H&E. (E, F) Presença de linfócitos médios a intermediários, citoplasma escasso a moderado, núcleo redondo e central, com cromatina esparsa, nucléolos evidentes (seta longa) e figura de mitose (seta curta). Moderada anisocitose e anisocariose (cabeça de seta). H&E. Objetiva de 100x. Arquivo pessoal, 2019.



1.13.1 DISCUSSÃO

Diversos tipos de neoplasias ocorrem no SNC, podendo ser benignos e malignos, primários e metastáticos. As neoplasias malignas, mesmo as mais anaplásicas, tendem a não provocar metástases fora do SNC (Santos, 2016).

O presente relato de caso foi de um canino da raça Labrador que está entre as raças predispostas a desenvolverem neoplasia em sistema nervoso central, segundo Costa (2009), que em seus estudos demonstram que os neoplasmas encefálicos demonstram predileção por raças como Golden Retriever, Boxer, Labrador, Collie, Dobermann Pinscher, Schnauzer e Airedele Terrier. Além da predisposição racial, o animal relatado apresentava idade compatível ao dos estudos que afirmam que os tumores cerebrais são mais frequentes em animais com mais de 5 anos de idade (O'Brien, 2005).

Informações sobre fatores de risco ou causas para as neoplasias do SNC são escassas, mesmo para o ser humano, porém, em animais, há raças em que se nota maior predisposição (Santos, 2016).

O linfoma extranodal primário ao SNC é potencialmente sensível à corticosteroides, visto que estes atuam restaurando a barreira hematoencefálica e possuem atividade citotóxica contra as células B neoplásicas (Weller, 1999). O corticoide também está presente no protocolo quimioterápico de Madison-Wisconsin, o qual inclui uma combinação de fármacos como a L-asparginase, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina (Morrison, 2005). Desta forma, após exposição à prednisolona, o paciente apresentou breve melhora referente à sintomatologia clínica neurológica. No entanto, esta não foi duradoura devido às doses efetuadas não terem atingido os níveis terapêuticos.

Segundo Cardoso (2004) quando há o envolvimento do sistema nervoso central, os principais achados clínicos são convulsão, deambulação, paralisia e paresia. Estes achados clínicos são compatíveis com o referido no relato de caso, onde o animal apresentava além de convulsão, ataxia, sialorreia, deambulação anormal e hiperestesia dos membros.

Os sinais clínicos neurológicos apresentados no referido caso decorrem, possivelmente, da compressão do tumor sobre as estruturas adjacentes, infiltração das células neoplásicas em tecidos cerebrais, alteração da circulação, aumento da pressão intracraniana, desmielinização neuronal e necrose local (Lecouteur, 2003).

O exame *post mortem* do referido animal foi imprescindível para o diagnóstico definitivo, corroborando com Meuten (2017) que afirmou que o diagnóstico do linfoma cerebral primário é obtido após rigoroso exame durante a necropsia para excluir o envolvimento de neoplasia extraneural.

O linfoma cerebral primário é resultante da transformação neoplásica dos linfócitos do SNC e geralmente é único (Moraes, 2012). O linfoma primário em sistema nervoso central é raro em animais, sendo mais comumente diagnosticado como parte de um linfoma multicêntrico que envolve o SNC (Santos, 2016). No caso relatado, não havia comprometimento dos linfonodos periféricos, sendo assim, um linfoma cerebral primário. Linfomas secundários em SNC ocorrem em 5% de todos os linfomas em cães, enquanto que os linfomas primários correspondem a apenas 3% das neoplasias do SNC (Meuten, 2017).

De acordo com Meuten (2017), quando agrupados, cerca de 80% de todos os linfomas são de linhagens de células B (imunorreativa para CD79a, PAX5 ou CD20), enquanto os restantes são da linhagem de células T (CD3 imunorreativa). No presente relato, pequenos acúmulos de células linfoides sugerem que o linfoma extranodal seja de linhagem de células B, visto que os linfomas não-hodgkin são na sua maioria provenientes dos linfócitos B (Sun e Lanier, 2011).

2. CONCLUSÃO

As doenças que acometem o sistema nervoso central, sejam elas primárias ou secundárias, são responsáveis pela morte ou resultam em eutanásia dos pacientes na clínica médica de pequenos animais. O caso reportado tem grande importância devido a existência de poucos relatos de cães com linfoma primário em sistema nervoso central. Apesar da ausência de alterações macroscópicas, os achados histopatológicos foram

essenciais para determinação do diagnóstico da neoplasia. Além da suspeita clínica e avaliação histopatológica e citológica como diagnóstico definitivo, a análise do LCR ou líquido e imunofenotipagem, quando possível, são importantes para auxiliar o diagnóstico de linfoma cerebral em cães.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, A. L. et al. Manifestação ocular de linfoma maligno em cão. **Ars Veterinaria, Jaboticabal**, v. 10, n. 1, p. 1-5, 1994.
- BALHETEROS, M. Linfoma em cães e gatos. Curitiba/PR, 2006.
- CÁPUA, M.L.B. et al. Autologous bone marrow transplantation in a dog with lymphoma: a clinical study. *Ciência Rural*. Santa Maria. v.39, n.2, p.580-584, 2009
- CARDOSO, M. J. L. et al. Sinais clínicos do linfoma canino. **Archives of Veterinary Science**, v. 9, n. 2, 2004.
- Costa, R.C. Neoplasias do sistema nervoso, p.412-427. In: Daleck R.C., De Nardi A.B. & Rodaski S. (Eds), *Oncologia em Cães e Gatos*. Roca, São Paulo. 2009
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. cols. Robbins, *Patologia Estrutural e Funcional*. Tradução da 6ª Edição. 2000.
- COUTO, C.G. (2009). Oncology. In R.W. Nelson & C.G. Couto. *Medicina Interna de Pequenos Animais* (4th ed.). (1143-1195)
- COUTO, C.G. Linfoma. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. *Medicina interna de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 77, p. 1160-1174. 2015
- CUNHA, F.M. et al. Linfoma multicêntrico em *Canis familiaris* (cão doméstico): estudo retrospectivo de 60 casos, entre agosto de 2009 e dezembro de 2010, no Município de São Paulo-SP. *Journal of the Health Sciences Institute*, v.29, n.4, p.209-301. 2011.
- DALECK, C. R.; NARDI, A. B. & RODASKI, S. *Oncologia em cães e gatos*. Quimioterapia Antineoplásica. São Paulo: Roca, 2009.
- DICKINSON, R. M. Canine lymphosarcoma: Overcoming diagnostic obstacles and introduction to the latest diagnostic techniques. *The Canadian Veterinary Journal*, Ottawa, v.49, n. 3, p. 305-308, 2008.
- FERREIRA, Marília GPA et al. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE LITERATURA–PARTE 1. **INVESTIGAÇÃO**, v. 17, n. 1, 2018.

FIGHERA, R.A. et al. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. MEDVEP – Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação, v.4, n.12, p.139-146. 2006.

FONTAINE, J.; BOVENS, C. BETTENAY.S.; MUELLER, R. S. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. Veterinary and Comparative Oncology. v.7, p.1-14, 2009.

JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery. Tratado de medicina interna de cães e gatos. [S.l: s.n.], 2015.

JONES, Thomas Carlyle; HUNT, Ronald Duncan; KING Norval W. Patologia Veterinária. 6.ed. São Paulo: Manole, 2000; pg 1317.

JUNQUEIRA, L.C. & CARNEIRO J. (2004). Sistema imunitário e órgãos linfáticos. In Histologia Básica. (10ªed). (pp. 254-283). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan

JUNQUEIRA, L.C. & CARNEIRO J. (2008). Sistema imunitário e órgãos linfáticos. In Histologia Básica. (11ªed., pp. 254-282). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. **Histologia básica**: texto e atlas. 12.ed. (pg 267 -269). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

LECOUTEUR, R.A. Diagnosis and Treatment of Brain Tumors. Disponível em: <<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2002&PID=2631>>. Acessado em: 16/01/19

KIMURA, K.C. **Linfoma canino: papel do meio ambiente**. 2012. 139 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada, Universidade de São Paulo.

KIUPEL, M.; TESKE, E.; BOSTOCK, D.; Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. Veterinary Pathology, v.36, n.4, 1999. p. 292-300.

HIGGINS, R. J.; BOLLEN, A. W.; DICKINSON, P. J.; SISÓ-LLONCH, S. Tumors of the nervous system. In: MEUTEN, D.J. Tumors in domestic animals. 5. ed. Iowa: Iowa State Press, p. 737-738, 2017.

HOSKINS, J. **Confirmation needed for lymphoma.** Biological & Agricultural DVM, v.32, p.16S-20S, 2001.

KUIPEL, M.; TESKE, E.; BOSTOCK, D. **Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma.** Veterinary Pathology, Washington, v.36, p.292-300, 1999.

LIEBERMAN, Philip H. et al. **Evaluation of malignant lymphomas using three classifications and the Working Formulation: 482 cases with median follow-up of 11.9 years.** The American journal of medicine, v. 81, n. 3, p. 365-380, 1986.

MADEWELL, B. R.; FELDMAN, B. F. **Characterization of anemias associated with neoplasia in small animals.** J Am Vet Assoc 176. p 419 – 425, 1980.

MacEWEN, E. G.; YOUNG, K. M.; VAIL, D.M. Canine Lymphoma and lymphoid leukemias. In: WITHROW, S.J; MacEWEN, E.G. Small Animal Clinical Oncology. 3a ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001.p.558-590.

MCGAVIN M.D.; ZACHARY, J.F. **Bases da Patologia em Veterinária**, 4ª ed., Elsevier Editora, 2009.

McGAVIN, M.D. **Bases da Patologia em Veterinária.** 5ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

MILNER, R. J. et al. Immunophenotypic classification of canine malignant lymphoma on formalin-fixed paraffin wax-embedded tissue by means of CD3 and CD79a cell markers. 1996.

MORAES, L. F. et al. Linfoma primário de células T no líquido cefalorraquidiano de cão: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, p. 1497-1503, 2012.

MORRISON, W.B. Mediations on lymphoma in dogs and cats. Proceeding of the NAVC - North American Veterinary Conference, January 8-12, 2005, Orlando, Florida.

MORRIS, J. & DOBSON, J. (2001). Haematopoietic System. In: Small Animal Oncology (1ªEd., pp. 228-251). Oxford: Blackwell Science Ltd.

NELSON, R. W., COUTO, C.G. (2014). Lymphoma. In : Small Animal Internal Medicine, (5a ed.,pp.1160-1174), St. Louis: Mosby Elsevier.

NORTH, S. & BANKS, T. Tumors of haemolymphatic system. In: Introduction to Small Animal Oncology. 1ª ed. Saunders Elsevier. p.225-228, 2009.

O'BRIEN, D.P.; AXLUND, T.W. Brain disease. In: ETTINGER, S.J. (Ed). Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6nd ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2005. p.803-835.

OGILVIE, G. K. Síndromes Paraneoplásicas. In: ETTINGER, S. J e FELDMAN, E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária, v.1, ed. 4, São Paulo: Manole, p.735- 743, 2003.

OWEN, L. **TNM Classification of tumors in domestic animals**. Geneva: World Health Organization. p. 46 – 47. 1980.

PROENÇA, Ana Rita dos Santos Gonçalves. **Linfoma maligno multicêntrico canino**. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária.

RIBEIRO, R. C. S.; ALEIXO, G. A. S.; ANDRADE, L. S. S. **Linfoma canino: revisão de literatura**. Medicina Veterinária (UFRPE), v. 9, n. 1-4, p. 10-19, 2017.

ROCHA, A.A.; SUZANO, S.M.C.; RODRIGUES, R.L. **Classificação Histológica e Imunoistoquímica em Três Casos de Linfoma Canino**. Revista Eletrônica Novo Enfoque, v.9, n.9, p.32-47, 2010

RODIGHERI, S.M. et al. Síndrome de Sézary em cadela. Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.59, n.5, p.1330-1332. 2007.

SANTOS, Rosmarini P. et al. Neoplasms affecting the central nervous system of dogs: 26 cases (2003-2011). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 2, p. 153-158, 2012.

SANTOS, R.L., ALESSI, A.C. Patologia veterinária. 2 ed. Roca, 2016. 528p.

SILVA MCL, SEQUEIRA JL. **Linfoma canino: Revisão de literatura com ênfase no linfoma difuso de grandes células B**. Vet. e Zootec. 2016 dez.; 23(4): 571-576.

SUN JC, LANIER LL. Desenvolvimento de células NK, homeostase e função: paralelos com células T CD8 + . Nat Rev Immunol.2011;11 (10): 645-57.

THALHEIM, L.; WILLIAMS, L. E.; BORST, L. B.; FOGLE, J. E. SUTER, S. E. Lymphoma Immunophenotype of Dogs Determined by Immunohistochemistry, Flow Cytometry, and Polymerase Chain Reaction for Antigen Receptor Rearrangements. J Vet Intern Med. v.27, n.6, p.1509-1516, 2013.

VAIL, D.M. & Thamm, D.H. (2005). Hematopoietic Tumors. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman. Textbook of Veterinary Internal Medicine. (6th ed.). (732-747). Missouri: Elsevier Saunders.

VAIL, D. M.; YOUNG, K. M. **Hematopoietic tumors**. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. Small Animal Clinical Oncology. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 699-722.

VAIL, D.M., Pinkerton, M.E., Young, K.M. (2013). Hematopoietic Tumors. In: Withrow, S.J. & MacEwen, E.G. Small Animal Clinical Oncology, (5ª Ed., pp. 608-638), St Louis, Missouri: Saunders Company.

Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. J Neurooncol 1999; 43: 237–9.

WILLMANN, M.; MULLAUER, L.; GUIJA, A.; REIFINGER, M. et al. **Pax5 immunostaining in paraffin-embedded sections of canine non-Hodgkin lymphoma: A novel canine pan pre-B and B-cell marker**. Veterinary Immunology and Immunopathology. v.128, p.359-365, 2009.

WITHROW, S.J. (2001). Biopsy principles. In S.J., Withrow & E.G., MacEwen. Small Animal Clinical Oncology. (3rd ed.). (pp. 63-69). Philadelphia: W.B. Saunders Company.