

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

LINFOMA MEDIASTINAL EM UM FELINO: RELATO DE CASO

Aluna: Annelise Zabel Sgarioni

PORTO ALEGRE

2019/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO**

LINFOMA MEDIASTINAL EM UM FELINO: RELATO DE CASO

Aluna: Annelise Zabel Sgarioni

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da graduação em Medicina Veterinária

Orientadora: Prof. Anelise Bonilla Trindade Gerardi

PORTO ALEGRE

2019/1

Annelise Zabel Sgarioni

LINFOMA MEDIASTINAL AGRESSIVO EM UM FELINO: RELATO DE CASO

Aprovado em 02/07/2019

APROVADO POR:

Prof. Dr. Anelise Bonilla Trindade Gerardi
Orientadora e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Luciana Sonne
Membro da Comissão

Prof. Dr. Rochana Rodrigues
Membro da Comissão

Dedico este trabalho à felina Ohana, a qual me proporcionou evoluir tanto profissionalmente, como emocionalmente.

RESUMO

O linfoma, também chamado de linfossarcoma, é uma neoplasia hematopoiética comum em felinos e de ocorrência frequente na maioria das clínicas veterinárias. A doença tem origem em células linfóides de órgãos sólidos e possui diversas formas de apresentação, sendo a alimentar e a mediastínica as mais diagnosticadas, atualmente. Além de sua localização anatômica, pode ser classificada de acordo com seu imunofenótipo. Acredita-se que um fator predisponente para o desenvolvimento do linfoma mediastinal seja a presença do vírus da leucemia felina, o qual provoca a transformação maligna dos linfócitos. Comumente, os animais ao apresentarem essa forma da doença manifestam-na primeiramente através de sinais clínicos inespecíficos e, conforme dá-se a evolução do quadro, exibem dispneia e taquipneia, os quais juntamente de uma avaliação clínica detalhada, bem como exame de radiografia torácica, sugerem o diagnóstico da neoplasia. Portanto, salienta-se que exames complementares, como exames sanguíneos, de imagem e citologia da massa tumoral, por exemplo, são importantes para estabelecer a identificação de maneira definitiva. A partir do diagnóstico, torna-se possível realizar o tratamento, por meio de uma escolha individual do protocolo quimioterápico, indicado para a forma mediastínica em felinos. O presente trabalho faz um breve revisão sobre os aspectos relacionados ao linfoma mediastinal e relata um caso, no qual um felino de sete meses de idade foi a óbito devido a um linfoma mediastinal de grande volume. O paciente atendido apresentava sinais clínicos referentes a neoplasia hematopoiética, a qual confirmou-se o diagnóstico posteriormente através da análise do líquido cavitário, bem como soropositividade para o vírus da leucemia felina. Ele foi estabilizado e tratado com quimioterapia antineoplásica visando a remissão da neoplasia. Durante o tratamento foram observados alguns efeitos colaterais, no entanto o animal obteve certa regressão da doença e qualidade de vida, até o momento em que o tutor não compareceu mais às sessões quimioterápicas, resultando na piora do quadro do felino e posteriormente em seu óbito. Sabe-se que com a quimioterapia os animais portadores do linfoma mediastinal adquirem um certo tempo a mais de vida, devido à remissão da massa tumoral, como no caso em questão, no qual o animal obteve quatro meses de sobrevivência. Todavia, devido a interrupção do método terapêutico e ao avançado grau da doença, torna-se inviável afirmar que o animal obteria uma sobrevivência muito maior, caso houvesse a continuidade do tratamento.

Palavras-chave: linfossarcoma; linfoma mediastinal; dispneia; FeLV; quimioterapia.

ABSTRACT

Lymphoma, also known as lymphosarcoma, is a common hematopoietic neoplasm in felines with a high occurrence frequency in most veterinary practices. The disease originates in the lymphoid cells of solid organs and presents in different forms, with the alimentary and mediastinal ones being the most diagnosed forms nowadays. Besides its anatomic location, lymphoma can be classified according to its immunophenotype. It is believed that the Feline Leukemia Virus is a predisposing factor for the development of mediastinal lymphoma, since it promotes malignant transformation of lymphocytes. Animals that present this form of the disease often exhibit nonspecific signs at first and, as the disease progresses, they exhibit dyspnea and tachypnea, which combined with a detailed clinical evaluation, as well as chest radiography exam are suggestive of the neoplasm. Nonetheless, it is important to highlight that complementary exams such as blood panel, imaging exams and tumor cytology are necessary in order to establish a precise identification. Once the diagnosis is achieved, treatment is possible through an individual selection of a chemotherapy protocol recommended for feline mediastinal cases. The present work does a brief review on the aspects related to mediastinal lymphoma and reports a case in which a seven month old feline died as a result of a large mediastinal lymphosarcoma mass. The patient in this case report presented with clinical signs consistent with hematopoietic neoplasm, which was later confirmed by cavity fluid analysis, as well as seropositivity for the Feline Leukemia Virus. Patient was stabilized and treated with anticancer chemotherapy so as to obtain neoplasm regression. During treatment, some side effects were observed, however the animal was able to achieve a certain level of tumor regression and quality of life until the animal's owner no longer showed up for chemotherapy sessions, which led to a worsening in the feline's clinical condition and subsequent death. It is known that with chemotherapy, patients with mediastinal lymphoma are able to extend their life expectancy due to neoplasm regression, as the case reported, in which the animal got more four months. However, due to the interruption of the treatment and to the disease's advanced level, it is not possible to determine whether the animal would have experienced an increase in life expectancy had it followed through with the treatment.

Keys words: lymphosarcoma; mediastinal lymphoma; dyspnea; FeLV; chemotherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Radiografia torácica de um felino, SRD, de sete meses de idade, portador de linfoma mediastinal de grande volume..... 20

Figura 2 - Imagem da cavidade torácica submetida ao exame de necropsia de um felino, SRD, de sete meses de idade, portador de linfoma mediastinal de grande volume 22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características de alguns medicamentos utilizados como agentes antineoplásicos em Medicina Veterinária..... 17

Tabela 2 - Exames hematológicos e bioquímicos de um felino, SRD, com sete meses de idade portador de linfoma mediastinal de grande volume. A tabela demonstra a evolução do caso desde o diagnóstico 19

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

%	Porcentagem
ALT	Alanina transaminase
BID	Duas vezes ao dia
DNA	Ácido desoxirribonucléico
d/L	Decilitro
FA	Fosfatase alcalina
FeLV	Leucemia felina
mg	Miligramas
mL	Mililitros
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
SID	Uma vez ao dia
µL	Microlitros
U.I.	Unidade internacional

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 Linfoma	13
2.1.1 Sinais Clínicos do linfoma mediastinal	13
2.1.2 Diagnóstico	14
2.1.3 A relação do vírus da leucemia felina com o linfoma	14
2.1.4 Prognósticos	15
2.1.5 Tratamento	16
3. RELATO DE CASO	18
4. DISCUSSÃO	23
5. CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1 INTRODUÇÃO

Os linfomas, também conhecidos como linfossarcomas ou linfomas malignos, são neoplasias de origem hematopoiética e se desenvolvem a partir da proliferação clonal de linfócitos malignos, surgindo assim, de fora da medula óssea (FRY *et al.*, 2013; CALAZANS *et al.*, 2016). Em felinos, é uma das neoplasias mais comuns, representando cerca de um terço de todos os tumores (MORRIS *et al.*, 2007; TOMÉ, 2010).

Baseado na localização anatômica e nos tecidos afetados, o linfoma pode ser classificado em até cinco formas, dentre elas mediastinal, alimentar, multicêntrica, nodal (cutânea), e extranodal, ocorrendo variações na frequência de cada uma de acordo com a distribuição geográfica do local e a prevalência do vírus da leucemia felina (FeLV). No entanto, sabe-se que o linfoma mediastinal está, juntamente do alimentar, entre as formas comumente mais diagnosticadas em gatos (MORRIS *et al.*, 2007; VAIL, 2013).

Outras enfermidades devem ser diferenciadas do linfoma mediastinal por apresentarem sinais clínicos semelhantes, como efusão pleural devido a insuficiência cardíaca ou outras neoplasias, principalmente o timoma (CALAZANS *et al.*, 2016). Além dessas, a leucemia linfóide deve ser distinta, pois em casos avançados do linfoma, eventualmente há o envolvimento não só do sangue, mas também da medula óssea, gerando conflito nas análises hematológicas e bioquímicas. A diferença de ambas é determinada através de imunofenotipagem (FRY *et al.*, 2013).

Para definir o diagnóstico, algumas investigações são necessárias, como teste do vírus da leucemia felina, exames hematológicos e bioquímicos, técnicas de imagem e biópsia ou aspiração com agulha fina para avaliação citológica do linfonodo acometido ou da massa tumoral, sendo essa última a maneira mais rápida e fácil para confirmar a suspeita de linfoma mediastinal (MORRIS *et al.*, 2007).

Diversos estudos vêm sendo desenvolvidos com a intenção de relacionar o vírus da leucemia felina com o linfossarcoma. Atualmente, além da soropositividade, acreditam que haja resíduos virais nas células animais, os quais também poderiam ser responsáveis pela transformação maligna dos linfócitos, mesmo em casos que o felino não apresente a infecção. Ainda, há dúvidas sobre a imunização, pois não sabe-se a real eficiência de proteção frente a evolução dessa neoplasia (HANLON *et al.*, 2001; HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 2006; TORRES *et al.*, 2010; BEATY, 2014).

O método mais comum para o tratamento da doença é a quimioterapia por via sistêmica. Apesar do prognóstico desfavorável ao se referir ao linfoma mediastinal, deve-se

tentar o tratamento, pois isso não implica necessariamente em fracasso terapêutico (LANORE *et al.*, 2004). Além disso, a forma mediastinal apresenta-se como a mais responsiva, porém é importante saber que sem terapia, a média de sobrevida dos felinos é de apenas seis a oito semanas, diferente da terapia com corticosteroide sozinha, na qual estende-se para três meses. Ainda, se associada aos quimioterápicos, fornece um aumento na expectativa de vida do animal para seis a nove meses (DAMICO *et al.*, 2006; AMORIM *et al.*, 2006; MORRIS *et al.*, 2007).

O objetivo do presente trabalho de conclusão de curso é realizar uma breve revisão bibliográfica sobre linfoma mediastinal em felinos e, posteriormente, relatar o caso de um felino portador de linfoma de grande volume, enfatizando a qualidade de vida obtida durante o tratamento quimioterápico.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Linfoma

O linfoma, caracterizado como neoplasia hematopoiética, origina-se de uma célula-tronco hematopoiética pluripotente, a qual consegue se diferenciar em proliferações clonais de células anormais de linhagem linfoide, resultando em uma população monomórfica de linfócitos atípicos. Ainda, através do imunofenótipo é possível distinguir a identidade dessa célula de origem, podendo ela ser linfócito B ou T. No entanto, não torna-se factível definir um prognóstico apenas por meio dessa distinção, pois neoplasias de baixo e alto grau ocorrem a partir de ambas as células. Sabe-se que linfomas de células pequenas, baixa taxa mitótica e bem diferenciadas representam progressão lenta, diferente de células grandes, alta taxa mitótica e pouco diferenciadas, as quais compõe alta agressividade da doença (KNOTTENBELT *et al.*, 2006; FRY *et al.*, 2013).

O linfoma mediastinal é predominantemente uma doença de linfócitos T, sendo compatível com sua frequente ocorrência no timo, afetando também o mediastino e os linfonodos esternais. Na América do Sul, está entre as formas de maior incidência, acometendo gatos principalmente jovens com meses de idade até dois a três anos de vida (ETTINGER, 2003; CÁPUA, 2005; AMORIM *et al.*, 2006). Infelizmente, na maioria dos casos, devido a sua origem, o prognóstico é desfavorável (CALAZANS *et al.*, 2016).

2.1.1 Sinais Clínicos do linfoma mediastinal

Comumente, os felinos são encaminhados para atendimento clínico devido aos sinais inespecíficos, como perda de peso e anorexia. Entretanto, além desses, muitos apresentam sinais relacionados aos órgãos afetados, dentre eles dispneia e taquipneia, ambos secundários à efusão pleural (ETTINGER, 2003; VAIL, 2013; FRY *et al.*, 2013). As anormalidades estão quase sempre associadas à cavidade torácica por consequência do deslocamento pulmonar e cardíaco, o qual reflete a presença da neoplasia e da efusão torácica. Por isso, ao exame físico é possível observar som maciço durante a auscultação, bem como o mediastino não compressível na palpação (SOUZA *et al.*, 2003).

2.1.2 Diagnóstico

A apresentação clínica e a anamnese são de extrema importância para estabelecer um diagnóstico, podendo já levar a uma suspeita plausível de linfoma. Porém, exames complementares devem ser realizados, tanto para a investigação, como para o estabelecimento do estadiamento clínico do paciente (CALAZANS *et al.*, 2016). Os exames de auxílio diagnóstico mais utilizados compreendem análises hematológicas e bioquímicas, radiografias e ultrassonografias, bem como teste sorológico para leucemia viral felina (ETTINGER, 2003; MORRIS *et al.*, 2007). Esse último é realizado através do ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), no qual o antígeno p27 é detectado, confirmando o animal ser positivo para FeLV, pois essa proteína dá origem ao nucleocapsídeo do vírus, além de circular livremente no sangue do animal (LUTZ *et al.*, 2009; BIEZUS, 2017). A aspiração com agulha fina do linfonodo acometido ou do tumor, e a citologia do líquido cavitário em casos de derrame pleural também são importantes de serem executados (VAIL, 2013). Ainda, caso os exames citológicos não sejam conclusivos, apesar de seu uso pouco frequente na clínica atualmente, recomenda-se a realização de técnicas de análise molecular, como a reação em cadeia de polimerase (PCR). Assim, é possível avaliar a clonalidade da população dos linfócitos malignos, originários de uma única célula inicial maligna, através da presença de certas regiões semelhantes de DNA. Essas células podem ser caracterizadas como monoclonais e diferenciadas de linfócitos policlonais, os quais representam uma reação linfocítica benigna (TOMÉ, 2010; BARAL *et al.*, 2015).

2.1.3 A relação do vírus da leucemia felina com o linfoma

Segundo Calazans *et al.* (2016), o vírus da leucemia felina (FeLV) é um dos principais fatores predisponentes ao linfoma, devido a transformação maligna das células. No entanto, em muitos países, com exceção do Brasil, pois apesar da alta frequência observada na clínica médica, há pouquíssimos estudos sobre esse tema, essa associação vem decrescendo a partir da implementação das medidas de prevenção, como vacinação e controle da população felina. Contudo, ainda que haja a regressão da viremia, alguns felinos vacinados continuam a apresentar em seu genoma resíduos virais e o desenvolvimento de linfoma (WEISS *et al.*, 2010; STÜTZER *et al.*, 2011; CRISTO *et al.*, 2019).

Visando o esclarecimento, alguns novos estudos surgiram, nos quais observaram-se diferentes formas de associação estabelecidas entre o vírus e a neoplasia, incluindo animais

negativos para a leucemia e que mesmo assim desenvolveram a doença hematopoiética. A explicação para esse fato é que alguns felinos, apesar de sorologicamente negativos, são igualmente expostos ao vírus, do qual adquirem apenas elementos retrovirais persistentes em seu genoma, também chamados de provírus, iniciando um processo de tumorigênese, porém não apresentando infecção persistente. A detecção desses resíduos no DNA das células dos animais dá-se por meio de métodos moleculares, como técnicas baseadas em reação em cadeia de polimerase (PCR) (KNOTTENBELT *et al.*, 2006; WEISS *et al.*, 2010; STÜTZER *et al.*, 2011; FABRIZIO *et al.*, 2014).

2.1.4 Prognósticos

Ao se referir ao linfoma mediastinal, apesar de ser a forma da doença mais responsiva ao tratamento quimioterápico, sabe-se que o prognóstico é desfavorável. No entanto, existe uma grande variação nos períodos de sobrevida, inclusive em animais com doenças já avançadas. Com o intuito de definir melhor a expectativa de vida dos animais, um sistema de classificação clínica do linfossarcoma foi proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), todavia a literatura cita ser inadequada para felinos especificamente. De acordo com Valli *et al.* (2000), a utilização do trabalho formulado pelo Instituto Nacional do Câncer (Quadro 1), torna-se a maneira mais apropriada para a classificação do linfoma felino (VALLI *et al.*, 2000; ETTINGER, 2003; AMORIM *et al.*, 2006; DAMICO *et al.*, 2006; KNOTTENBELT *et al.*, 2006).

Quadro 1 - Sistema de classificação clínica dos linfomas em felinos proposto pelo Instituto Nacional do Câncer

Baixo grau de malignidade
Linfocítico pequeno
Folicular predominantemente clivado pequeno
Folicular misto clivado pequeno e célula grande
Grau de malignidade intermediário
Folicular predominantemente célula grande
Difuso clivado pequeno
Difuso misto clivado pequeno e célula grande
Difuso célula grande (clivado/não clivado)
Alto grau de malignidade
Imunoblástico
Linfoblástico (espiralado/não espiralado)
Pequeno não clivado (de Burkitt)

Fonte: Elaborada pela autora com base em Morris *et al.* (2007)

O melhor indicador de prognóstico é a resposta ao tratamento, sendo esse suscetível ainda à resistência. Portanto, é de extrema importância salientar ao tutor de que a cura é quase impossível, exceto em casos que haja remissão clínica completa, e que o foco sempre será atingir o máximo de sobrevida, bem como fornecer qualidade de vida ao animal durante esse período. Em felinos, além da resposta terapêutica, existem outros fatores, os quais podem influenciar no prognóstico, dentre eles a apresentação de sinais clínicos concomitantes à doença e sorologia positiva para o vírus da leucemia felina, devido ao risco do desenvolvimento de outras enfermidades relacionadas à FeLV (ETTINGER, 2003; LANORE *et al.*, 2004; KNOTTENBELT *et al.*, 2006; CALAZANS *et al.*, 2016).

2.1.5 Tratamento

Atualmente, o método mais comum para o tratamento do linfoma mediastinal é a quimioterapia combinada, com o objetivo de induzir a remissão da massa tumoral. Ela fundamenta-se em três etapas: indução, na qual as doses dos fármacos são maiores e os intervalos entre as sessões são mais curtos; manutenção, com doses menores e intervalos maiores, e terapia de resgate, na qual realiza-se mais uma tentativa de remissão da neoplasia (MORRIS *et al.*, 2007; CALAZANS *et al.*, 2016).

Diferentes regimes quimioterápicos são descritos e utilizados em casos de linfoma felino, mesmo não havendo uma definição de um protocolo perfeito, o qual preencha todas as exigências, como boa eficácia, baixo custo e baixa toxicidade, por exemplo. Contudo, existem alguns regimes principais e que são mais empregados na rotina clínica. O protocolo OP é um deles, o qual consiste na associação de dois fármacos, dentre eles vincristina, a qual é comercializada com o nome de Oncovin® e, por isso, corresponde à letra "O" e prednisona, referente à letra "P". De acordo com Baral *et al.* (2015), alguns felinos não convertem de maneira eficiente a prednisona em prednisolona no fígado, por isso, recomenda-se a utilização direta da prednisolona para essa espécie. Ainda, pode-se adicionar a ciclofosfamida, correspondendo à letra "C" do protocolo COP. Outro regime comumente utilizado é o CHOP ou também chamado de Madison-Wisconsin, contendo os mesmos fármacos do protocolo anterior, porém também integrado a esse a doxorrubicina (LANORE *et al.*, 2004; KNOTTENBELT *et al.*, 2006; FABRIZIO *et al.*, 2014; CALAZANS *et al.*, 2016). Em relação à doxorrubicina, um antibiótico da família das antraciclinas, não existe um consenso dos veterinários para o seu uso, devido ao seu manuseio e sua administração intravenosa, bem

como risco de nefrotoxicidade. Além disso, a literatura diverge quanto à ordem de sua utilização, sendo indicada sua administração no protocolo inicial, para melhores resultados, ou em tratamento de recidivas (LANORE *et al.*, 2004; OBERTHALER *et al.*, 2009; FABRIZIO *et al.*, 2014). O fármaco lomustina é mais um agente quimioterápico bastante empregado, porém sua indicação para linfomas é apenas em terapia de resgate. A administração é facilitada, por ser por via oral, no entanto deve-se sempre monitorar o felino devido ao risco de mielossupressão grave, a qual ocorre por não exercer ação seletiva sobre as células neoplásicas, atuando no DNA de outras células de maneira concomitante (TOMÉ, 2010; DAGLI *et al.*, 2017).

Tabela 1 – Posologia de alguns medicamentos utilizados como agentes antineoplásicos em Medicina Veterinária.

	Posologia	Administração	Frequência
Prednisona	40 mg/m²	VO	Diariamente por 1 semana
	10 - 20 mg/m²	VO	Diariamente ou dias alternados
Vincristina	0,5 - 0,75 mg/m²	IV	Semanalmente ou a cada 2 semanas
Ciclofosfamida	50 mg/m²	VO	A cada 3 semanas
Doxorrubicina	25 mg/m²	IV	A cada 3 semanas
Lomustina	50 - 60 mg/m²	VO	A cada 3 semanas

Fonte: Elaborada pela autora com base em Dagli *et al.* (2017)

Além do tratamento quimioterápico, alguns cuidados paliativos tornam-se necessários frente a um felino com linfoma mediastinal. Animais com anorexia devem receber suporte nutricional, assim como hídrico, nos quais incluem-se estimulantes de apetite e antieméticos. Ainda, é possível a colocação de sonda de alimentação, tanto esofágica como gástrica, possibilitando também a administração de medicações orais (BARAL *et al.*, 2015).

3 RELATO DE CASO

Um felino, sem raça definida, fêmea, castrada, com sete meses de idade, sem acesso a rua, vacinado e portador de Leucemia viral felina (FeLV) foi atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), apresentando como queixa principal dispneia aguda com evolução progressiva e anorexia há dois dias. A paciente já havia sido atendida em outra clínica veterinária, na qual havia sido realizada ultrassonografia torácica revelando um grande aumento de volume, de bordas irregulares e aspecto hipocogênico heterogêneo, medindo aproximadamente 8,9 cm de comprimento em seu maior eixo, sendo a imagem compatível com neoplasia. Adjacente, observou-se também líquido livre de aspecto anecogênico.

Ao exame físico, apresentava estado geral de apatia, mucosas hipocoradas, desidratação, intensa dispneia, linfonodos pré-escapulares aumentados e ausculta cardíaca abafada, sendo sugestiva de efusão torácica. A paciente foi emergencialmente oxigenada e novos exames de imagens e laboratoriais foram solicitados após sua estabilização. Na avaliação hematológica foram constatadas trombocitopenia (85.000/ μ L, referência: 200.000-300.000), eosinopenia (0, referência: 100-1500) e, ainda, presença de linfoblastos, policromasia e anisocitose. Já em análises bioquímicas a enzima alanina transaminase (150 U./L, referência: <83) e a ureia (71 mg/dL, referência: 32-54) apresentaram-se fora dos padrões de referência, estando elevados.

Ao exame radiográfico, verificou-se uma massa juntamente com opacificação, impossibilitando a definição da silhueta cardíaca, bem como deslocamento dorsal da traqueia (Figura 1). Na análise ultrassonográfica torácica, comprovou-se a efusão pleural, sendo realizada a drenagem da mesma e encaminhada para análise posteriormente. O líquido obtido era composto predominantemente por linfócitos reativos, os quais apresentavam citoplasma intensamente basofílico e nucléolos evidentes, bem como neutrófilos e macrófagos ativados. A partir da contagem de células nucleadas e da avaliação citológica, confirmou-se a suspeita de linfoma.

Com base no diagnóstico citopatológico, instituiu-se o tratamento antimicrobiano, a base de amoxicilina com clavulanato 20 mg/kg, BID, e quimioterápico, cujo protocolo adotado foi a combinação dos fármacos vincristina 0,7 mg/m² e prednisolona 3 mg/kg, BID, também conhecido como OP, com o intuito de induzir a remissão da neoplasia e evitar certa toxicidade. Além disso, exames laboratoriais e de imagem foram realizados semanalmente

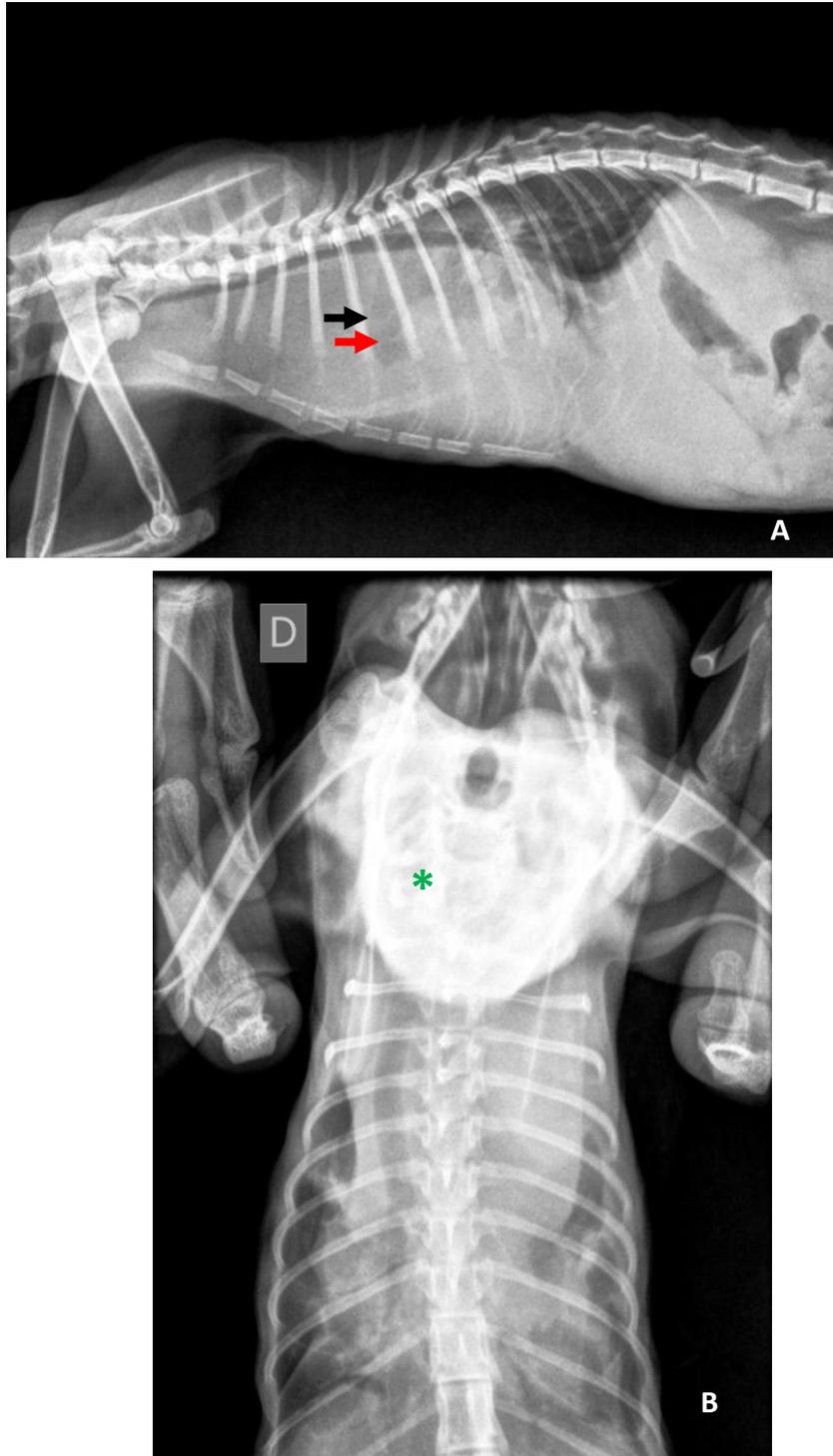
para o acompanhamento da paciente (Tabela 2). O animal não apresentou sinais de efeitos colaterais e apontou melhoras no quadro clínico.

Tabela 2 - Exames hematológicos e bioquímicos de um felino, SRD, com sete meses de idade portador de linfoma mediastinal. A tabela demonstra a evolução do caso desde o diagnóstico.

	Dia 0	Dia 06	Dia 10	Dia 17	Dia 24	Dia 37	Dia 59	Dia 107	Intervalo de referência*
Eritrócitos (µL)	5.88	3.34	3.55	3.70	5.14	6.13	6.67	7.15	5 - 10.5
Hemoglobina (g/dL)	8	4.5	5	5.8	8.2	9.7	10.1	10	8 - 15
Hematócrito (%)	26	15	17	20	28	31	32	30	24 - 45
Reticulócitos (%)	0,2	-	2,1	-	-	-	-	-	0 - 0,4
Leucócitos totais (µL)	14.300	3.500	8.900	5.800	6.800	7.900	6.700	23.600	5.000 - 19.500
Neutrófilos segmentados	3.003	2.415	6.319	5.100	4.556	5.372	4.422	14.160	2.500 - 12.500
Eosinófilos	0	105	89	136	408	395	335	472	100 - 1.500
Linfócitos	6.721	875	1.780	1.088	1.632	1.659	1.541	7.788	1.500 - 7.000
Plaquetas (µL)	85.000	195.000	200.000	750.000	650.000	570.000	450.000	225.000	200.000 - 300.000
ALT (U.I/L)	150	-	84	-	-	-	66	17	< 83
Fosfatase Alcalina (U.I/L)	87	-	31	-	-	-	-	113	< 93
Uréia (mg/dL)	71	-	55	-	-	-	-	-	32 - 54

*Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias - UFRGS

Figura 1- Radiografia torácica de um felino, SRD, com sete meses de idade, portador de linfoma mediastinal de grande volume.



Fonte: Setor de Diagnóstico por imagem -
Hospital de Clínicas Veterinárias da UFGRS, (2018).

A - Radiografia torácica laterolateral com opacificação em tórax ventral e craniodorsal (seta vermelha) e desvio dorsal de traqueia (seta) **B** - Radiografia torácica dorsoventral evidenciando a neoformação (asterisco verde)

Entretanto, em uma das revisões, um novo hemograma (Tabela 3, exame 2) colocou em evidência não apenas uma anemia normocítica hipocrômica, juntamente de hipocromasia, anisocitose, e neutrófilos tóxicos, mas também trombocitopenia e leucopenia, sendo essa devido à linfopenia e neutropenia, indicando a necessidade de suspensão da próxima sessão de quimioterapia até a resolução do quadro. Visando melhorar a função hematológica, durante o atendimento foram administrados ferro dextrano 50 mg, pela via intramuscular e eritropoetina 100 U.I./kg, por via subcutânea. Ainda, prescreveu-se a continuidade do fármaco prednisolona, porém um aumento da dose para 5 mg/kg, SID, bem como da antibioticoterapia com amoxicilina e clavulanato 20 mg/kg, BID.

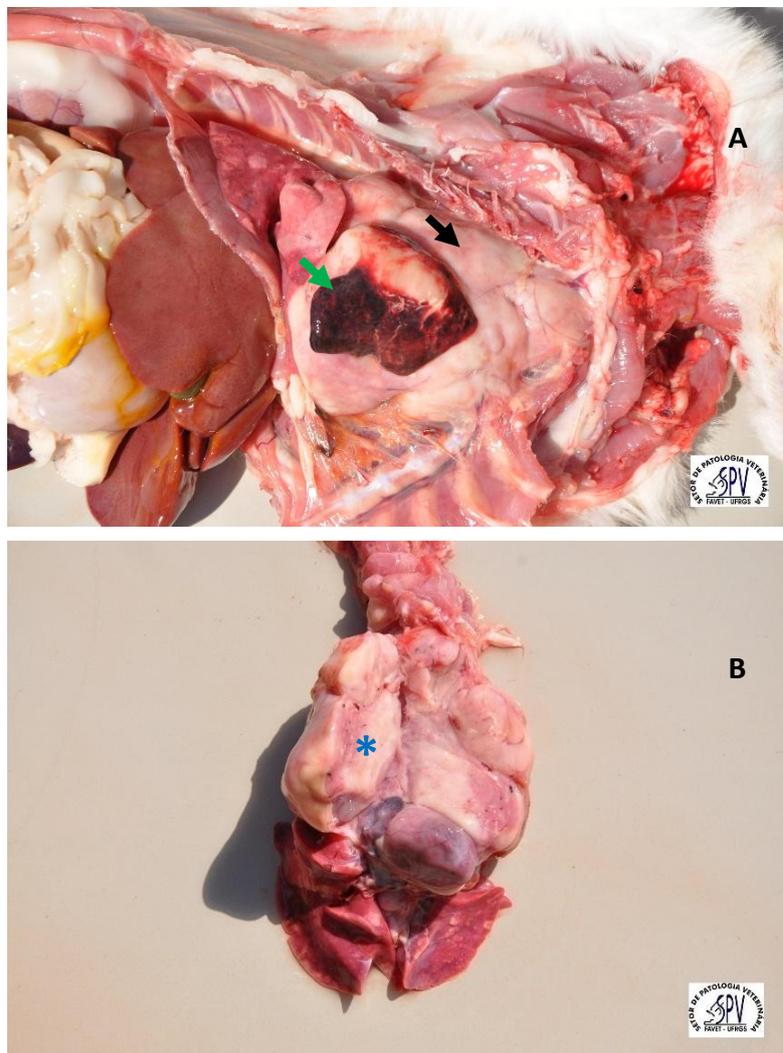
Duas semanas depois, novos exames foram solicitados (Tabela 3, exame 4). Os parâmetros bioquímicos estavam todos dentro das referências esperadas, diferente do hemograma, no qual observou-se aumento acentuado das plaquetas (570.000 μ L, referência: 200.000-300.000). Ainda, ao exame de imagem constataram-se dimensões aumentadas do baço e fígado. Devido aos resultados gerais obtidos nos exames sanguíneos e aos indicadores do exame clínico, deu-se continuidade ao tratamento quimioterápico por um período de um mês e meio. Porém, após esse intervalo de tempo, o tutor não retornou para as sessões de quimioterapia, e manteve por conta somente a administração da prednisolona 5 mg/kg, SID. Retornou três semanas depois, com o felino apresentando novamente os sinais clínicos de dispneia e hiporexia, além de prostração e abafamento dos sons cardíacos, sendo solicitados novos exames (Tabela 3, exame 7).

Ao exame radiográfico, constatou-se o aumento significativo da neoplasia torácica, porém sem efusão pleural. No hemograma, evidenciou-se uma leucocitose (23.600/ μ L, referência: 5.000-19.500) devido a neutrofilia e linfocitose. Já nas análises bioquímicas, apenas a enzima fosfatase alcalina estava aumentada (113 U.I./L, referência: < 93 U/L). Partindo desses resultados, retomou-se o tratamento quimioterápico, porém introduzindo ao protocolo o fármaco ciclofosfamida 50 mg/kg, caracterizando o regime COP, juntamente com antibioticoterapia (amoxicilina com clavulanato 20 mg/kg, BID), devido ao possível quadro de infecção pela leucocitose. Ainda, uma sonda esofágica foi colocada na paciente, devido a persistência do quadro de anorexia.

Alguns dias após o procedimento de colocação da sonda, o animal foi a óbito por parada cardiorrespiratória e foi encaminhado para a necropsia. O período de sobrevivência do felino, portanto, foi de aproximadamente quatro meses desde o diagnóstico até o falecimento. À necropsia observou-se extensa massa na região mediastínica, com uma área focal de hemorragia, ocupando a maior parte da cavidade torácica (Figura 2). Além disso, os

linfonodos cervicais superficial esquerdo e duodeno-pancreático apresentaram-se aumentados de volume, assim como baço e fígado. O exame histopatológico revelou proliferação de linfócitos na neoplasia, baço e fígado, confirmando o diagnóstico de linfoma mediastínico linfoblástico com metástase.

Figura 2 - Imagem da cavidade torácica submetida ao exame de necropsia de um felino, SRD, com sete meses de idade, portador de linfoma mediastinal.



Fonte: Setor de Patologia Veterinária da UFRGS, (2018).

A - Massa tumoral de grande volume na região mediastínica (seta) com área focal de hemorragia (seta verde) **B** - Linfoma mediastínico linfoblástico seccionado ao meio (asterisco azul).

4 DISCUSSÃO

Atualmente, estudos enfatizam a associação do vírus da leucemia felina (FeLV) com o desenvolvimento do linfoma, sendo o retrovírus um dos principais fatores predisponentes à neoplasia, pois se integra no DNA da célula hospedeira, alterando o crescimento celular e resultando na transformação maligna. Além disso, acredita-se que mesmo com a introdução dos protocolos vacinais, a infecção ainda representa um grande risco para o linfoma, devido a presença de resíduos virais ou provirus (CALAZANS *et al.*, 2016; WEISS, 2010). Por isso, a paciente relatada sendo portadora da leucemia viral felina, já era um felino predisposto a desenvolver linfoma.

A felina apresentava sinais clínicos de anorexia e apatia apresentados pelo animal, os quais, apesar de serem inespecíficos, podem estar presentes, antes mesmo da manifestação de episódios respiratórios nítidos (CÁPUA, 2005). Já a dispneia intensa e sons cardíacos abafados apresentados pela paciente do presente relato, ocorrem por consequência da formação neoplásica ou da efusão pleural, a qual é secundária à obstrução da drenagem linfática, ocasionada pelo aumento do linfonodo ou até mesmo da própria massa tumoral presente no tórax (DAMICO *et al.*, 2006; TOMÉ, 2010; CALAZANS *et al.*, 2016).

A realização de exames de imagens torna-se extremamente importante em casos sugestivos de linfoma mediastinal, indo de acordo com o cenário relatado. Ao exame radiográfico é possível visualizar o aumento macroscópico, bem como alteração na forma dos órgãos. Já a ultrassonografia, fornece não apenas uma imagem mais detalhada, na qual pode-se observar infiltração definitiva ou alteração de arquitetura, sendo favorável para o estadiamento da doença, como também certa orientação para a aspiração com agulha fina ou biópsia (FRY *et al.*, 2006; MORRIS *et al.*, 2007). Além desses, análises hematológicas e bioquímicas também são necessárias, principalmente para averiguar a condição do animal antes e durante o tratamento, pois tanto a própria neoplasia como a terapêutica podem comprometer a medula óssea, ocasionando determinado grau de mielossupressão (CALAZANS *et al.*, 2016).

No presente caso, o animal em sua primeira avaliação sanguínea, anterior ao tratamento, apresentou eosinopenia e trombocitopenia, sendo a última associada à falha em sua produção, seu uso excessivo, ou ainda à sua destruição exacerbada. Animais soropositivos para FeLV e com linfoma, geralmente desenvolvem, de forma secundária a essas doenças, a destruição plaquetária imunomediada ou auto-imune (KNOTTENBELT *et al.*, 2006). Já a diminuição de eosinófilos decorre de uma fase aguda de alguma inflamação, bem como em

situações de estresse emocional e em estados de anóxia. Ainda, retratou-se a presença de policromasia, anisocitose e linfoblastos, as quais confirmaram a existência de células jovens e imaturas, indo de acordo com a maturação desordenada consequente do linfoma ou, no caso dos linfoblastos, da leucemia viral felina (GARCIA-NAVARRO, 2005; MORRIS *et al.*, 2007; KNOTTENBELT *et al.*, 2006). Na avaliação bioquímica, o felino apresentou um aumento da enzima ALT, devido à hipóxia ou ao possível envolvimento do fígado à neoplasia, e da ureia, o qual ocorre pela desidratação (TOMÉ, 2010; ALLISON, 2015; CALAZANS *et al.*, 2016).

Para chegar-se ao diagnóstico específico de linfoma mediastinal, recomenda-se a aspiração com agulha fina do linfonodo acometido ou do tumor, e a citologia do líquido pleural (VAIL, 2013). Na paciente relatada, os linfócitos reativos no líquido cavitário firmaram o diagnóstico de linfoma, não sendo necessária a realização da punção da neoplasia.

Ao chegar ao diagnóstico definitivo, institui-se o tratamento. No relato em questão, devido a baixa toxicidade aliada ao baixo custo, bem como ao seu uso frequente, optou-se pelo protocolo OP, constituído pelos fármacos vincristina e prednisolona. Nesse caso, a ciclofosfamida é retirada do regime COP, pois sabe-se que em linfomas mediastinais a eficácia torna-se a mesma e, ainda, apresenta melhor tolerância para a espécie felina (LANORE *et al.*, 2004; MORRIS *et al.*, 2007). Apesar de alguns resultados sanguíneos colaterais à quimioterapia, o felino apresentou melhoras tanto no quadro clínico, como na remissão da massa tumoral. Entretanto, sabe-se que a maioria dos casos de linfoma, eventualmente apresentam recidivas, principalmente em situações que haja a interrupção do tratamento ou resistência às medicações citotóxicas (MORRIS *et al.*, 2007; TOMÉ, 2010). Nessas situações, deve-se definir um segundo tratamento, denominado de tratamento de resgate, no qual pode-se mudar o protocolo atual ou associá-lo a outros anticancerígenos. Torna-se importante alertar o tutor sobre a diminuição do tempo de sobrevida em relação à primeira remissão, além do possível insucesso (LANORE *et al.*, 2004; STELL *et al.*, 2006). Perante a falta de continuidade das sessões quimioterápicas dada no presente relato e, por consequência, os sinais clínicos apresentados pela paciente em decorrência do aumento significativo da neoplasia torácica, julgou-se necessário a introdução do fármaco ciclofosfamida ao protocolo, formando o regime COP. Contudo, de acordo com Cunha *et al.* (2018), a utilização desse medicamento deve ser administrada com cautela em felinos, especialmente aqueles positivos para o vírus da leucemia felina, pois esses animais apresentam maior suscetibilidade aos seus efeitos colaterais.

Durante todo o tratamento quimioterápico, apesar da toxicidade ser bem menos significativa nos animais domésticos, alguns fármacos ainda podem ocasionar certos efeitos adversos (LANORE *et al.*, 2004; CUNHA *et al.*, 2018). No caso da anemia durante a conduta terapêutica do animal, seria induzida pela quimioterapia apenas se a manifestação fosse tardia, portanto, acredita-se que estava relacionada à leucemia viral felina (LANORE *et al.*, 2004; HARTMANN, 2012). Ainda, a hipocromasia (eritrócito com baixa hemoglobina) caracteriza uma anemia ferropriva. Frente a essa anemia, bem como a deficiência de ferro, é possível esclarecer a utilização da eritropoietina e do ferro dextrano, respectivamente, ao atendimento, pois ambos são utilizados em pacientes com distúrbios hematológicos (GARCIA-NAVARRO, 2005; KNOTTENBELT *et al.*, 2006; PAULINO *et al.*, 2017). A leucopenia, devido a linfopenia e neutropenia, é justificada pela ação dos medicamentos mielossupressivos (TOMÉ, 2010). A diminuição dos neutrófilos circulantes especificamente, de acordo com a literatura, é um dos primeiros e mais frequentes resultados perante ao tratamento, pois a meia-vida do neutrófilo é mais curta. No entanto, sabe-se que essa neutropenia geralmente persiste por apenas três a cinco dias, e após esse período, a medula passa por uma fase de recuperação. Mesmo assim, a literatura salienta a importância de interromper o tratamento até que o valor de neutrófilos torne-se superior ao de referência, mantendo apenas um tratamento de suporte, porém essa decisão pode variar de acordo com a escolha do anticancerígeno utilizado (LANORE *et al.*, 2004; TOMÉ, 2010; CUNHA *et al.*, 2018). No caso em questão, optou-se pela interrupção temporária. Além das variantes apresentadas acima, o hemograma evidenciou também neutrófilos tóxicos, os quais ocorrem devido a infecções graves, bem como neutropenias e doenças por vírus, concordando com o histórico da paciente (GARVIA-NAVARRO, 2005). O desenvolvimento da linfocitose posteriormente, no último exame sanguíneo anterior ao óbito, deve-se a baixa imunidade do animal, pela presença do linfoma, bem como do vírus da leucemia felina, ocasionando uma possível infecção secundária (GARVIA-NAVARRO, 2005; HARTMANN, 2012), ou ainda, pelo uso contínuo de glicocorticoide, no caso a prednisolona (FRY *et al.*, 2013). Ainda, houve o aumento da enzima fosfatase alcalina (FA), refletindo o envolvimento hepático, decorrente dos fármacos utilizados ou da própria neoplasia (STELL *et al.*, 2006).

À necropsia pode-se observar, além da grande massa na região mediastínica, aumentos de volume e proliferação de linfócitos em baço e fígado. Sabe-se que o linfoma desenvolve-se em múltiplos locais simultaneamente ou a partir de um local específico se espalhando posteriormente (STELL *et al.*, 2006), como no presente caso. Ao aliarmos o exame de

necropsia à elevação no valor de FA, bem como ao acréscimo nas dimensões desses órgãos na ultrassonografia realizada durante o desenrolar do relato, é possível confirmar a metástase.

Ao se referir ao linfoma mediastinal em felinos, considera-se importante não apenas o estadiamento da doença, mas também as anormalidades hematológicas e bioquímicas, juntamente com o estado clínico do animal e a positividade ou não do vírus da leucemia felina. Todos esses fatores irão influenciar diretamente no prognóstico da doença, bem como no tempo de sobrevida, o qual pode variar de semanas a vários anos (MORRIS *et al.*, 2007). Ainda assim, de acordo com Tzannes *et al.* (2007), em um estudo avaliando a percepção dos próprios donos em relação a qualidade de vida de seus animais submetidos à quimioterapia, o bem-estar apresentou-se significativamente maior durante o tratamento e, por isso, mais de 80% dos clientes estavam felizes por optarem pela terapia. O felino do presente relato apresentou uma sobrevida de aproximadamente quatro meses, nesse período, o mesmo passou a apresentar hábitos e atividades normais, alimentando-se normalmente e seu tutor estava satisfeito com o tratamento, mesmo ciente do prognóstico desfavorável de seu animal.

5 CONCLUSÃO

No presente relato, provavelmente devido a interrupção do método terapêutico e o avançado grau do linfoma, o qual ocupava quase toda a cavidade torácica, a quimioterapia foi paliativa. Todavia, deve-se salientar a sobrevida de quatro meses obtida pela paciente e a melhora na qualidade de vida da mesma. Além disso, o tutor mostrou-se satisfeito com o tratamento, mesmo estando ciente do prognóstico desfavorável de seu animal.

REFERÊNCIAS

- ALLISON, R.W. Avaliação laboratorial da função hepática. *In*: THRALL, M.A.; WEISER, G.; ALLISON, R.W.; CAMPBELL, T.W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2015, Cap. 26, p. 346-366.
- AMORIM, F.V.; ANDRADE, V.V.; SOUZA, H.J.M.; FERREIRA, A.M.R. Linfoma mediastinal em gato FIV e FeLV negativo - relato de caso. **Clínica Veterinária**. Guará. n. 63, p. 68-74, 2006.
- BARAL, R.M.; LITTLE, S.E.; BRYAN, J.N. Oncologia. *In*: LITTLE, S.E. **The Cat: Clinical Medicine and Management**. 1.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2015, Cap. 28, p. 740-775.
- BEATY, J. Viral causes of feline lymphoma: Retroviruses and beyond. **The Veterinary Journal**. Australia, v.201, n.2, p. 80-174, 2014.
- BIEZUS, G. **Infecção pelos vírus da leucemia (FeLV) e imunodeficiência (FIV) em gatos do planalto de Santa Catarina: prevalência, fatores associados, alterações clínicas e hematológicas**. 91f. Dissertação (Pós-Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade do Estado de Santa Catarina, SC, 2017.
- CÁPUA, M.B.L. *et al.* Linfoma mediastinal em felino persa - relato de caso. **ARS Veterinária**. Jaboticabal, SP, v.21, n.3, p.311-314, 2005.
- CRISTO, T.G.; BIEZUS, G.; NORONHA, L.F. *et al.* Feline lymphoma and a high correlation with feline leukaemia virus infection in Brazil. **Journal of Comparative Pathology**. Lages, SC, v. 166, p. 20-28, 2019.
- CUNHA, S.C.S.; SILVA, F.B.; CORGOZINHO, K.B.; SILVA, K.V.G.C.; FERREIRA, A.M.R. Retrospective study of adverse events of chemotherapy in cats. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 46, 2018.
- DAGLI, M.L.Z.; LUCAS, S.R.R. Agentes antineoplásicos. *In*: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2017, Cap. 53, p. 709-729.
- CALAZANS, S.G ; DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B. Linfomas. *In*: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B. **Oncologia em cães e gatos**. 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2016, Cap. 49, p.633-648.
- DAMICO, C.B.; SOUZA, H.J.M.; CORGOZINHO, K.B. Linfoma mediastinal em gatos. **Medvep**. Bio. V.4. n.11, 2006. p.35-43.
- ETTINGER, S.N. Principles of treatment for feline lymphoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, n.2, p. 98-102. Maio, 2003.
- FABRIZIO, F.; CALAM, A.E.; DOBSON, J.M. *et al.* Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and

prognostic indicators. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. Germany, v.16, n.8, p.637-644, 2014.

FRY, M.M.; MCGAVIN, M.D. Medula óssea, células sanguíneas e sistema linfático. *In*: ZACHERY, J.F.; MCGAVIN, M.D. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp. 701-773, 2013.

GARCIA-NAVARRO, C.E.K. **Manual de Hematologia Veterinária**. 2.ed. São Paulo: Editora Varela, 2005.

HANLON, L.; ARGYLE, D.; BAIN, D. *et al.* Feline leukemia virus DNA vaccine efficacy is enhanced by coadministration with interleukin-12 (IL-12) and IL-18 expression vectors. **Journal of Virology**. United Kingdom, v. 75, n. 18, p. 8424-8433, 2001.

HARTMANN, K. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. **Viruses**. v.4, p. 2684-2710, 2012.

HOFMANN-LEHMANN, R.; TANDON, R.; BORETTI, F.S. *et al* Reassessment of feline leukaemia virus (FeLV) vaccines with novel sensitive molecular assays. **Vaccine**. v. 24, n.8, p. 1087-1094, 2006.

KNOTTENBELT, C.M.; BLACKWOOD, L. Sangue. *In*: CHANDLER, E.A.; GASKELL, C.J.; GASKELL, R.M. **Clínica e terapêutica em felinos**. São Paulo: Editora Roca, 2006, 3.ed. Cap. 9, p. 194-230.

LANORE, D.; DELPRAT, C. Exemplos de indicações de quimioterapia. *In*: **Quimioterapia Anticancerígena**. São Paulo: Editora Roca, 2004, 1.ed. Cap. 6, p. 125-143.

LUTZ, H.; ADDIE, D.; BELÁK, S. *et al.* Feline leukaemia: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v.11, n.7, p. 565-574.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Sistema hematopoiético. *In*: **Oncologia em pequenos animais**. São Paulo: Editora Roca, 2007, 1.ed. Cap. 15, p.229-252.

OBERTHALER, K.T; MAULDIN, E.; MCMANUS, P.M.; SHOFER, F.S.; SORENMO, K.U. Rescue therapy with doxorubicin-based chemotherapy for relapsing or refractory feline lymphoma: a retrospective study of 23 cases. **Jornal of Feline Medicine and Surgery**. v.11, n.4, p. 259-265, 2009.

PAULINO, C.A.; SOUZA, D.P.M. Agentes hematopoéticos, hemostáticos e anticoagulantes. *In*: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2017, Cap. 22, p. 292-303.

SOUZA, H.J.M.; TEIXEIRA, C.H.R. Leucemia viral felina. *In*: **Coletâneas em medicina e cirurgia felina**. Rio de Janeiro: L.F Livros. pp. 251-271, 2003.

STELL, A.; DOBSON, J.M. Quimioterapia no tratamento de neoplasias. *In*: CHANDLER, E.A.; GASKELL, C.J.; GASKELL, R.M. **Clínica e terapêutica em felinos**. São Paulo: Editora Roca, 2006. 3.ed. Cap. 3. p.16-31.

STÜTZER, B.; SIMON, K.; LUTZ, H. *et al.* Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. Germany, v 13, n.2, p. 81-87, 2011.

TOMÉ, T.L.S. **Linfoma em felinos domésticos**. 76F. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2010.

TORRES, A.N.; O'HALLORAN, K.P.; LARSON, L.J.; SCHULTZ, R.D.; HOOVER, E.A. Feline leukemia virus immunity induced by whole inactivate virus vaccination. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. USA, v. 134, p. 122-131, 2010.

TZANNES, S.; HAMMOND, M.F.; MURPHY, S.; SPARKES, A.; BLACKWOOD, L. Owners 'perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. United Kingdom, v. 10, n.1, p. 73-81.

WEISS, A.T.A.; KLOPFLEISCHM R.; GRUBER, A.D. Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. Germany, v 12, n.12, p. 929-935, 2010.

VAIL, D.M. Feline lymphoma and leukemia. *In*: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**. Missouri: Saunders, 2015.ed. Cap. 32, p. 608-678.

VALLI, V.E.; JACOS, R.M.; NORRIS, A. *et al.* The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. v. 12, n.4, p. 295-306, 2000.