

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

MARESSA BRAGA SILVA

MASTOCITOSE SISTÊMICA EM UM CÃO – RELATO DE CASO

UBERLÂNDIA – MG

2019

MARESSA BRAGA SILVA

MASTOCITOSE SISTÊMICA EM UM CÃO – RELATO DE CASO

Trabalho apresentado à banca examinadora como requisito à aprovação na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II, da graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Uberlândia, 10 de julho de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a. Carolina Franchi João
Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Prof.^a. Dr.^a. Thaisa Reis dos Santos
Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM

Prof.^o. Dr.^o Fernando Antônio Ferreira
Universidade Federal de Uberlândia – UFU

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus pelo caminho que me foi trilhado, por ter me dado forças para conseguir chegar ao meu objetivo. Sem Ele, nada disso me seria possível, por isso eu dou graças.

Aos meu pais e meus avós, pelo amor incondicional, por me ensinarem a importância do trabalho e da perseverança e pelo apoio em todos os momentos. Agradeço por nunca desistirem de mim, por sempre me entender e me apoiar. Essa conquista é de vocês mais do que minha.

À toda minha família e em especial minha prima Sâmarah, obrigada por todo o amor.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Carolina Franchi João, por me acolher neste último ano, pelos ensinamentos, pela paciência, pelo apoio, pelo incentivo e pela amizade.

Agradeço a todos os professores e profissionais da Universidade Federal de Uberlândia por todos os ensinamentos e experiências durante esses cinco anos

Agradeço aos meus amigos Amanda, Lissa, Roger e Ully, que estão comigo desde o início da faculdade, por todo apoio, risada, brigas, noites sem dormir, dias de “gordices” e etc. Foram cinco anos maravilhosos graças a vocês.

Agradeço em especial aos meus amigos Roger e Ully pelas inúmeras caronas e à Lize por todas as traduções de artigos e abrigos em sua casa.

À minha família D.A.C.A.W., por sempre acreditar em mim, por estar presente sempre e aguentar os meus surtos com medo de não conseguir. Agradeço pela paciência infundável de vocês durante a realização deste trabalho, me dando todo o apoio emocional que eu precisei. Não sei o que seria de mim se eu não tivesse conhecido vocês.

Agradeço, a todos os meus amigos que não foram citados, mas que sabem quem são, por terem tornado esta caminhada mais fácil e divertida, em especial meus amigos do “rebordose” por ser o “Vamos? Vamos!” de sempre.

Aos membros da banca, por dedicarem o seu tempo visando a melhoria desse trabalho.

Meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

O mastocitoma é considerado a terceira neoplasia cutânea mais frequente em cães. Acomete cães de meia idade, não possui predileção sexual e ocorre mais em algumas raças, como Boxer, Pug, Labrador, mas também tem sido bastante diagnosticado em cães sem raça definida. O mastocitoma pode ser encontrado de forma localizada ou sistêmica (mastocitose sistêmica), acometendo principalmente baço, fígado, intestino e medula óssea. O diagnóstico dos tumores de mastócitos, como também é conhecido, pode ser realizado através de citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) e exame histopatológico, sendo que este último se faz necessário para a graduação tumoral. Outros exames complementares podem ser realizados, como radiografia, ultrassonografia, perfis bioquímicos e biópsia da medula óssea. No hemograma, pode haver presença de mastocitemia. O presente estudo tem como objetivo relatar o caso de uma cadela Sem Raça Definida com mastocitoma cutâneo acompanhado com mastocitemia e posterior achado de mastocitose sistêmica. O animal apresentava nódulo em região de palato duro e aumento de volume em ambos os linfonodos submandibulares e região adjacente. No exame hematológico, foi observado aumento significativo de mastócitos no sangue, além de linfopenia e desvio para a esquerda. Na CAAF dos linfonodos, identificou-se possível metástase de mastocitoma posteriormente confirmada no exame histopatológico. Na avaliação histopatológica, também se diagnosticou presença de mastocitoma cutâneo em palato duro e presença de mastocitose sistêmica em baço e fígado. A partir da avaliação do caso clínico estudado, foi possível concluir que é indispensável a realização dos exames complementares disponíveis como auxílio no diagnóstico do mastocitoma e de suas possíveis complicações sistêmicas.

Palavras-chave: Mastocitemia; Mastocitose Sistêmica (mastócitos); Hemograma.

ABSTRACT

Mastocytoma is considered the third most frequent cutaneous neoplasm in dogs. It attacks middle-aged dogs, has no sexual predilection and occurs more commonly in some breeds such as Boxer, Pug, Labrador, but also has been fairly diagnosed in dogs with no defined breed. Mastocytoma can be localized or systemic (systemic mastocytosis), affecting mainly spleen, liver, intestine and bone marrow. The diagnosis of mast cell tumors, as it is also known, can be performed through fine needle aspiration cytology (CAAF) and histopathological examination, the last one being necessary for tumor grade. Other complementary tests can be performed, such as radiography, ultrasonography, biochemical profiles and bone marrow biopsy. In the blood count, there may be presence of mastocytemia. The present study aims to report the case of a female dog with cutaneous mastocytoma accompanied by mastocytemia and subsequent finding of systemic mastocytosis. The animal presented a nodule in the region of hard palate and increased volume in both submandibular lymph nodes and adjacent region. In the hematological examination a significant increase of mast cells in the blood was observed, besides lymphopenia and deviation to the left. In the CAAF of the lymph nodes, it was possible to identify possible mastocytoma metastasis later confirmed in the histopathological examination. In the histopathological evaluation, it was also diagnosed the presence of cutaneous mastocytoma in the hard palate and presence of systemic mastocytosis in spleen and liver. From the evaluation of the clinical case studied, it was possible to conclude that it is indispensable to perform the complementary tests available as an aid in the diagnosis of mastocytoma and its possible systemic complications

Keywords: Mastocytemia; Systemic Mastocytosis; Hemogram.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 Características dos Mastócitos.....	10
2.2 Mastocitoma.....	10
2.2.1 Etiopatogenia.....	10
2.1.2 Aspectos Clínicos.....	11
2.1.4. Estadiamento Clínico	15
2.1.5 Fatores prognósticos.....	16
2.2 Mastocitose Sistêmica	18
2.2.1 Mastocitemia	18
3. DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO	19
4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
5- CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

Mastócitos são células redondas, de origem hematopoiética, que residem em tecidos subcutâneos e mucosas onde desempenham funções imunológicas (RECH et al., 2004; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; HORTA, 2016). Um mastócito maduro é caracterizado pela presença de grânulos em seu citoplasma, contendo mediadores inflamatórios, como histamina e heparina (RECH et al., 2004; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Uma das doenças, mais comuns, relacionadas às desordens de mastócitos é o mastocitoma. Os mastócitos, em sua maioria, têm sede na derme e subcutâneo, porém podem ser encontrados em grande quantidade nos pulmões e no trato gastrointestinal (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

Os tumores de mastócitos são classificados como tumor de células redondas e tratam-se de uma proliferação anormal de mastócitos, podendo ser de origem cutânea ou visceral (MELO, 2010).

O mastocitoma canino é a terceira neoplasia cutânea mais comum em cães. Esta ocorre principalmente em cães idosos de ambos os sexos (RECH et al., 2004; LEDUR, 2015; HORTA 2016; MELO 2010), e possui uma ocorrência maior em cães sem raça definida e raças braquicefálicas (LONDON; THAMM, 2013; NELSON; COUTO, 2015). Sua etiologia e a razão da elevada incidência de casos são pouco conhecidas, embora alguns autores acreditem se tratar de uma causa multifatorial ou mutações no gene C-KIT (LEDUR, 2015; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NARDI et al., 2018).

Os mastocitomas apresentam-se na forma cutânea e extracutânea (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; LONDON; THAMM, 2013). Os casos ocorrem mais no tronco e nas regiões perianais, genital e inguinal, podendo vir a ocorrer também em outros locais, incluído a conjuntiva, glândula salivar, nasofaringe, cavidade oral, ureter e coluna vertebral (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; LONDON; THAMM, 2013). O mastocitoma sistêmico refere-se à forma visceral dos tumores de mastócitos, e geralmente antecede uma lesão cutânea indiferenciada (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

A síndrome paraneoplásica em cães com mastocitoma apresenta diversos sinais clínicos, tais como hematêmese, anorexia, hematoquesia, melena, anemia, dor abdominal, perfurações intestinais, peritonite e em menor frequência glomerulonefrite, aumento do tempo de coagulação e em casos graves choque anafilático (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

O diagnóstico de mastocitoma é estabelecido através de exame de citologia, histopatológico e associação aos sinais clínicos (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Há dois sistemas de classificação utilizadas pelo médico veterinário na determinação do diagnóstico e do prognóstico do paciente (LEDUR, 2015). A classificação proposta por Patnaik e colaboradores (1984) gradua os mastocitomas em três graus, de acordo com a diferenciação tumoral (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Já a classificação proposta por Kiupel e colaboradores (2011), divide os tumores em dois graus: alto e baixo grau (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

Para definir a extensão da doença e o prognóstico do animal, é de fundamental importância o estadiamento clínico do paciente diagnosticado com mastocitoma, tendo em vista a grande influência na escolha terapêutica e também no prognóstico (NARDI et al., 2018; LOPES, 2014; LEDUR, 2015; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Para o estadiamento clínico dos tumores, são utilizados exames complementares tais como ultrassonografia abdominal, radiografia torácica, hemograma e bioquímicos (NARDI et al., 2018).

O tratamento para mastocitoma consiste em diversas opções, sendo elas: excisão cirúrgica, quimioterapia antineoplásica, eletroquimioterapia, inibidores dos receptores tiroquinase e radioterapia. A decisão do tratamento depende do estadiamento clínico e grau histológico do tumor (MELO et al., 2013).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Características dos Mastócitos

Os mastócitos são células de vida longa do tecido conjuntivo, de origem hematopoiética, que circulam no sangue e migram, principalmente, para tecidos subcutâneos e mucosas, onde sofrem maturação e desempenham funções imunológicas. (RECH et al., 2004; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; HORTA, 2016.). São raramente observados no sangue periférico, sendo sua presença considerada anormal e pode indicar injúria tecidual, necrose, doenças inflamatórias e anemia regenerativa grave. (HORTA, 2016). O que caracteriza um mastócito maduro é a presença de grânulos, em seu citoplasma, que contêm mediadores inflamatórios, como histamina, heparina (RECH et al., 2004; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016) enzimas proteolíticas, fatores de crescimento, fatores quimiotáticos, metabólitos de ácido araquidônico e citocinas, que aferem aos mastócitos importante função na resposta imunológica imediata, nas reações inflamatórias e alérgicas do organismo. (HORTA, 2016).

Em cães, as doenças mais comuns relacionadas com os mastócitos são as reações de hipersensibilidade tipo I, local e sistêmica, e os mastocitomas (RECH et al., 2004). A proliferação desordenada de mastócitos pode ser local ou sistêmica. O crescimento desordenado local refere-se ao mastocitoma e sua forma sistêmica, denomina-se mastocitose. (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

2.2 Mastocitoma

Os tumores de mastócitos são caracterizados por proliferação anormal de mastócitos e por transformações neoplásicas e podem ser de origem cutânea ou visceral (T). É classificado como tumor de células redondas, assim como o melanoma, linfoma, histiocitoma, plasmocitoma e tumor venéreo transmissível (TVT). O conhecimento de tal classificação é importante na fomentação do diagnóstico diferencial desses e outros tumores cutâneos (MELO, 2010).

2.2.1 Etiopatogenia

O Mastocitoma canino consiste na terceira neoplasia cutânea mais comum em cães, constituindo aproximadamente 20,9 a 25% de todas as neoplasias cutâneas nessa espécie. (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NARDI, 2018; NELSON; COUTO, 2015; CAHALANE et al., 2004; LOPES;

LOT; ZAPPA, 2009). Embora ocorra principalmente em cães idosos (8-9 anos) de ambos os sexos (RECH et al., 2004; LEDUR, 2015; HORTA, 2016; MELO, 2010), eles também foram relatados em cães jovens em menor frequência. Nestes, os mastocitomas tendem a regredir espontaneamente indicando assim uma síndrome hiperplásica ou displásica, ao invés de uma lesão verdadeiramente neoplásica (LONDON; THAMM, 2013).

A maioria dos tumores de mastócitos são identificados em cães sem raça definida, no entanto, também podem ser encontrados em raças braquicefálicas (Boxer, Boston Terrier, Bulldog Inglês, Pug), Labrador e Golden Retriever, Cocker Spaniel, Schnauzer, Beagle e Shar-Pei. (LONDON; THAMM, 2013; NELSON; COUTO, 2015). A alta incidência de mastocitomas em raças como Boxer, Bull Terrier e Boston Terrier sugere uma predisposição genética para a ocorrência desta neoplasia. (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; LONDON; THAMM, 2013)

Sua etiologia e a razão de sua elevada incidência são pouco conhecidas, embora alguns autores acreditem que sua etiologia seja provavelmente multifatorial (LEDUR, 2015), sugerindo o envolvimento de inflamações crônicas e carcinógenos tópicos. (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NARDI et al., 2018). No entanto, estudos atuais relatam que mutações no gene C-KIT contribuem para a origem deste tumor. Interações de fatores de crescimento com o receptor tiroquinase Kit são fundamentais para a diferenciação, a sobrevivência e o funcionamento de mastócitos normais. Mutações nesse gene tornam o receptor Kit ativo, mesmo na ausência de fatores estimulantes, resultando em uma sinalização contínua e aumentada, responsável pela multiplicação anormal dos mastócitos e consequentemente origem do tumor maligno (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NARDI et al., 2018; RECH et al., 2004, LEDUR, 2015, HORTA, 2016).

2.1.2 Aspectos Clínicos

Os mastócitos, em sua maioria, têm sede na derme e tecido subcutâneo, embora também possam ser encontrados em abundância nos pulmões e no trato gastrointestinal. Os presentes no subcutâneo são consideravelmente mais susceptíveis processos carcinogênicos se comparados aos encontrados nos pulmões e trato gastrointestinais. (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

Os mastocitomas se apresentam na forma cutânea e extracutânea. Os cutâneos, geralmente, se apresentam na forma de um nódulo único, embora 11 a 14% dos cães

apresentem múltiplas lesões. (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; LONDON; THAMM, 2013). Os casos ocorrem com uma distribuição de, aproximadamente, 50% localizados no tronco e nas regiões perianais, genital e inguinal, 40% em região de membros e 10% na cabeça e pescoço. Há relatos de mastocitomas em outros locais incluindo a conjuntiva, glândula salivar, nasofaringe, cavidade oral, ureter e coluna vertebral (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; LONDON; THAMM, 2013). A forma visceral dos tumores de mastócitos, também conhecida como mastocitoma sistêmico, geralmente antecede uma lesão cutânea indiferenciada. Nestes casos as principais lesões são linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia, e também efusão pleural e peritoneal. A forma sistêmica do mastocitoma cutâneo primário é denominada mastocitose sistêmica. (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

Macroscopicamente, o mastocitoma é capaz de mimetizar qualquer lesão primária ou secundária de pele (HORTA, 2016, LEDUR, 2015). Estes possuem aparências clínicas extremamente variadas e, às vezes, são confundidos com lesões não neoplásicas (LONDON; THAMM, 2013). As lesões variam de firmes a amolecidas, papulares a nodulares a pedunculadas, bem a mal circunscritas e pele corada a eritematosa a hiperpigmentada (MELO, 2010; LEDUR, 2015). Seu tamanho pode variar de poucos milímetros a vários centímetros de diâmetro. Em alguns casos, as lesões podem aparecer como tumefações, urticariformes ou edema difuso e inflamação, lembrando celulite. (MELO, 2010).

Em torno de 50% dos casos de mastocitoma são acompanhados por sinais clínicos oriundos da degranulação de mastócitos e liberação de mediadores como histamina, heparina, fatores quimiotáticos para eosinófilos e enzimas proteolíticas. Isso, resulta em ulcerações gastroduodenais descritas em mais de 60% dos pacientes com mastocitoma. (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). As úlceras ocorrem com mais frequência no estômago e menos no duodeno, são múltiplas e variam desde erosões focais e pequenas a amplas perfurações. (LEDUR, 2015). Essa complicação ocorre devido ao aumento de histamina sérica, o que estimula os receptores H₂ das células parietais resultando em uma produção excessiva de ácido gástrico e aumento da motilidade gástrica. A histamina também pode causar dano no epitélio vascular de arteríolas e vênulas da parede gástrica, com a liberação de fibrosilina, levando a formação de trombo intravascular e consequentemente necrose isquêmica da mucosa gástrica. Em consequência, a presença de ulcerações pode ocasionar sinais clínicos como hematêmese, anorexia, hematoquesia, melena, anemia, dor abdominal, podendo até ocorrer perfurações intestinais e peritonite.

(H). Outros sinais clínicos associados ao tumor de mastócitos são glomerulonefrite, aumento do tempo de coagulação devido a liberação de heparina e choque anafilático, em casos de grande liberação de histamina pelo mastócito neoplásico (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico geralmente é estabelecido através dos exames de citologia e histopatologia, associados aos sinais clínicos. A graduação histopatológica, atualmente, é considerada o exame de eleição para determinar o prognóstico para os tumores de mastócitos, além de oferecer informações importantes para o estadiamento e terapêutica da doença (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

2.1.3.1 Citologia

A citologia, realizada pelo método de citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) é um procedimento ideal em uma abordagem inicial do paciente com suspeita clínica de mastocitoma por ser simples, minimamente invasivo e permitir um melhor planejamento cirúrgico (HORTA, 2016). A CAAF fornece um diagnóstico para cerca de 92-96% dos tumores de mastócitos, não entanto a biopsia é imperativa para a graduação do tumor. (NARDL et al, 2018; LEDUR, 2015). Citologicamente, os tumores de mastócitos apresentam uma proliferação de células redondas no tecido e presença de infiltrado inflamatório eosinofílico (ROGERS, 1996). Se comparado a outras neoplasias de células redondas, o mastocitoma possui uma morfologia específica, como a presença de grânulos basofílicos evidenciados pelos corantes de hematoxilina/eosina (HE) ou Romanowsky e seus derivados. (NARDL et al, 2018; LEDUR, 2015).

Na avaliação histológica observa-se a celularidade, os aspectos nucleares e citoplasmáticos, assim como os critérios morfológicos utilizados para discriminar processos neoplásicos (BASSO et al., 2008). Na coloração de HE, os mastócitos se apresentam como células de tamanhos variáveis (pequeno a médio), com núcleo oval ou redondo, centralizado ou levemente descentralizado e com elevada quantidade de grânulos citoplasmáticos, que por vezes dificultam a visualização. (LEDUR, 2015; PRADO et al., 2012). Mastocitomas indiferenciados ou de alto grau, podem apresentar pouco ou nenhum grânulo citoplasmático pois perdem no processo de diferenciação, sendo necessário colorações mais específicas, como azul de toluidina ou giemsa para estabelecer o diagnóstico diferencial de outros tumores de células redondas como

linfoma, plasmocitoma, histioma entre outros (LEDUR, 2015; NADIR et al, 2018). O esquema de classificação citológica classifica o mastocitoma como de alto grau quando ele for pouco granulado ou teve pelo menos de 2 a 4 achados, sendo eles, figuras mitóticas, células binucleadas ou multinucleadas, pleomorfismo nuclear ou anisocariose. O tumor de alto grau também é associado com o aumento da probabilidade de tumores adicionais ou rebrota do tumor (NADIR et al, 2018). Os linfonodos regionais também devem ser investigados, principalmente em casos de alteração da forma, consistência ou volume para diagnóstico de possível ou provável metástase (HORTA, 2016).

2.1.3.2. Histopatológico

A biopsia de tecido é necessária para o diagnóstico definitivo do tumor de mastócitos e sua graduação (MELO, 2010). O exame histopatológico está diretamente relacionado ao prognóstico e é fundamental para a classificação do tumor e determinação do tratamento clínico (ROGERS, 1996; MELO et al., 2013). Histologicamente, os mastocitomas caracterizam-se pela proliferação difusa e multinodular de mastócitos (MELO, 2010) através do exame histopatológico avalia-se o índice mitótico, o grau de pleomorfismo celular e nuclear, o grau de diferenciação celular, a presença de infiltrado inflamatório, a presença e grau de necrose e invasão do tumor (ROGER, 1996).

Há dois sistemas de classificação utilizadas por médico veterinários na determinação do diagnóstico e do prognóstico do paciente (LEDUR, 2015). A classificação proposta por Patnaik *et al* (1984) divide os mastocitomas em três graus, de acordo com a diferenciação tumoral (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

Este sistema define como tumores de grau I, aqueles bem diferenciados e com melhor prognóstico. Neste, os mastócitos são bem diferenciados, dispostos em fileiras com núcleo arredondados, pequenas granulações no citoplasma, presentes na derme com mínima reação estromal ou necrose. (LEDUR, 2015; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Os mastocitomas de grau I equivalem a cerca de 30 a 55% de todos os mastocitomas, são definidos como benignos e a cirurgia geralmente é curativa (LEDUR, 2015).

Os mastocitomas de grau II são definidos por apresentarem moderado pleomorfismo, núcleos arredondados e/ ou pleomórficos com presença de grânulos intracitoplásticos de tamanhos variados, estendem-se para a derme profunda, subcutâneo e planos profundos (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Possuem prognóstico intermediário e representam cerca de 25 a 45% dos mastocitomas. Este tipo de

mastocitomas apresentam um comportamento variável e geralmente fazem metástase em linfonodos regional bem como órgãos mais distantes.

Já os mastocitomas de grau III são poucos diferenciados, altamente celulares, com elevado pleomorfismo, núcleos vesiculares, arredondados e pleomórficos, com nucléolos evidentes. Estes, possuem um prognóstico desfavorável, representam cerca de 20 a 40% dos mastocitomas e frequentemente são agressivos e metastáticos (LEDUR, 2015; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016, NARDI et al., 2018, HORTA, 2016).

Recentemente Kiupel *et al* (2011) propuseram uma nova classificação que divide os tumores em dois graus: alto e baixo. Essa nova classificação se fez necessária devido a algumas discussões geradas pela classificação de Paitnaik *et al* em relação às variações entre patologistas na graduação do mesmo tumor e a alta ocorrência de mastocitomas grau II, dificultando a determinação do prognóstico do paciente (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Tumores que apresentam sete figuras de mitose contadas em 10 campos de grande aumento, no mínimo três células com três núcleos ou mais, pelo menos três núcleos acentuadamente pleomórficos e cariomegalia são classificados como mastocitomas de alto grau de malignidade. Os demais tumores que não se encaixam nesta descrição são considerados tumores de baixo grau de malignidade. (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; LEDUR, 2015; NARDI et al., 2018; HORTA, 2016)

2.1.4. Estadiamento Clínico

É de fundamental importância o estadiamento clínico do paciente diagnosticado com mastocitoma, para definir a extensão da doença, devido seu grande potencial metastático, tendo em vista que este possui uma grande influência na escolha terapêutica e também no prognóstico (NARDI et al., 2018; LOPES, 2014; LEDUR, 2015; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Os principais sítios metastáticos do mastocitoma cutâneo são baço, fígado, linfonodos, e medula óssea (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Para realizar o estadiamento clínico dos tumores de mastócitos, os clínicos recorrem a alguns exames complementares (NAVEGA, 2011) tais como ultrassonografia abdominal, radiografia torácica, hemograma e bioquímicos. Além disso, é de fundamental importância a avaliação dos linfonodos. Entretanto, a radiografia torácica se faz tão útil no estadiamento de tumores de mastócitos em cães (NARDI et al., 2018). Foi demonstrado em estudos a baixa sensibilidade do exame ultrassonográfico na detecção de metástases em baço e fígado, sendo necessário punções biópsia aspirativas e posterior análise

citológica e/ ou histopatológica dos órgãos-alvo de metástases em todos os casos de mastocitoma (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

Recentemente na Conferência Veterinária do Sul da Europa (SEVC) em Barcelona 2008 foi proposto um novo sistema de estadiamento clínico para o mastocitoma cutâneo de cães (Tabela 1), visto que o proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) tem gerado discussões em relação à atribuição de um pior prognóstico (estádio III) para pacientes com nódulos múltiplos (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NARDI et al., 2018).

Tabela 1- Estadiamento clínico para mastocitoma canino

Estádio	Tumor	Linfonodo regional	Metástase
I	Único, < 3 cm, bem circunscrito	-	-
II	+ 1 nódulo, < 3cm, com distância interlesional > 10 cm, bem circunscrito	-	-
III	1 ou +, > 3cm, com distância interlesional > 10 cm, mal circunscrito ou ulcerado	-	-
IV	Qualquer tipo lesional	+	-
V	Qualquer tipo lesional	- ou +	+

(Fonte: DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NARDI et al., 2018)

2.1.5 Fatores prognósticos

A determinação do prognóstico, em muitos casos, é bastante complicada, devido ao seu comportamento biológico, progressão e apresentação clínica serem extremamente variados. Há vários fatores prognósticos do mastocitoma em cães como, estadiamento clínico, taxa de crescimento tumoral, predisposição racial, sinais sistêmicos, recorrência, grau histológico, índice mitótico, marcador de proliferação Ki-67 e AgNOR e padrão de marcação de Kit (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NARDI et al., 2018).

2.1.6 Tratamento

O tratamento para tumores de mastócitos pode ser feito utilizando uma terapia isolado, ou mesmo a associação de algumas terapêuticas. A excisão cirúrgica, a quimioterapia antineoplásica, a eletroquimioterapia, os inibidores dos receptores tiroquinase e a radioterapia são as opções terapêuticas disponíveis (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). A decisão do tratamento depende, principalmente, do estadiamento clínico e do grau histológico do tumor (MELO et al., 2013).

A exérese cirúrgica é a opção de tratamento mais efetiva, desde que realizada com margens de segurança (3 cm). Esta pode ser curativa nos casos de tumores bem diferenciados, porém nos mastocitomas grau II e III pode ser necessário o tratamento medicamentoso (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; MELO et al., 2013; MELO 2010). A quimioterapia antineoplásica pode ser utilizada com o objetivo de cito-redução ou como adjuvância. Os fármacos mais utilizados no tratamento de mastocitoma em cães são prednisona, ciclofosfamida, vimblastina e lomustina, sendo variável a posologia dependendo do protocolo terapêutico adotado (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; MELO et al., 2013; NARDI et al., 2018)

A eletroquimioterapia trata-se da associação do processo de eletroporação com aplicação de quimioterápicos com o objetivo de potencializar seu efeito citotóxico. Sua eficiência como forma única de tratamento vem sendo comparada à eficácia da rescisão cirúrgica isolada e sua forma adjuvante à intervenção cirúrgica incompleta tem mostrado resultados propícios, tendo em vista que 85% dos casos que foram submetidos aos dois tratamentos obtiveram uma sobrevida de 52,7 meses (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NARDI et al., 2018).

Uma opção de tratamento efetivo para tumores que apresentam mutação em c-KIT é a utilização de inibidores dos receptores de tiroquinase. Estes fármacos bloqueiam a ligação da molécula de ATP ao receptor impedindo a fosforilação, o envio de sinais para proliferação celular e angiogênese. Mesmo para casos de tumores que não apresentam a mutação em c-KIT o tratamento pode ser eficaz devido a sua ação na angiogênese. Toceranib (Palladia) e Masitinib (Masivet) são exemplos destes medicamentos de uso veterinário, porém estes ainda não podem ser encontrados no Brasil. Há evidências de que sua utilização juntamente com a quimioterapia também pode ser benéfica para os pacientes com mastocitoma. (MELO et al., 2013; NARDI et al., 2018, DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

A radioterapia no tratamento de cães com mastocitoma pode ser realizada antes da cirurgia, como pós-operatório ou paliativo para o controle da dor. Em casos de neoplasias difusas e/ ou extensa que impossibilitam a exérese cirúrgica, a radioterapia deve ser levada em consideração. Embora esse método possa resultar em uma melhora na qualidade de vida, não há aumento significativo da sobrevida dos pacientes (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NARDI et al., 2018; PRADO, 2012).

2.2 Mastocitose Sistêmica

A mastocitose sistêmica é caracterizada pelo aumento inexplicável de mastócitos em tecidos específicos, como medula óssea, baço, linfonodo estômago e pulmão, mas também pode ocorrer de forma independente. O rápido aumento de mastócitos nos principais órgãos internos possui um caráter agressivo (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NAVEGA, 2011). O aumento do número de mastócitos no tecido (mastocitose) ou no sangue (mastocitemia) pode representar tanto um estado reativo, quanto neoplásico (PINHO, 2015)

Em humanos, a mastocitose sistêmica tem origem da expansão clonal de mastócito, com envolvimento variável da medula óssea. A leucemia de mastócito pode ser verificada em cães e gatos com mastocitose secundária ao mastocitoma. No aspirado de medula óssea, muito raramente se constata envolvimento da medula por tumores de mastócito, por isso a aspiração desta só é recomendada em casos de pacientes que apresentam hemograma anormal ou àqueles que apresentam novo crescimento e evolução neoplásica ou um novo tumor (THARALL; WEISER, 2015).

Alguns dos achados em cães com mastocitose sistêmicas são esplenomegalia infiltrativas, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, distúrbios inflamatórios, anemia regenerativa, entre outros (NELSON; COUTO, 2015)

2.2.1 Mastocitemia

O achado de mastócito em concentração anormal no esfregaço sanguíneo ou capa leucocitária nos animais domésticos, é indicativo de mastocitemia. Mastócitos circulantes são observados em associação com anemia regenerativa, desordens inflamatórias ou alérgicas, neoplasia não mastocíticas, mastocitose sistêmica e leucemia de mastócitos. (PINHO, 2015; STOCKHAM E SCOTT, 2011)

O número de mastócitos encontrados no esfregaço sanguíneo deve ser considerado de maneira descritiva e não quantitativa, tendo em vista que a quantidade de sangue analisada não é constante ou é desconhecida (STOCKHAM E SCOTT, 2011). Mastócitos não são normalmente encontrados no sangue, pois estes são residentes de tecidos e subcutâneo (PINHO, 2015).

3. DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia um Canino, sexo fêmea, 15 anos de idade, SRD, pesando 12,25 kg, com queixa de aumento de volume em região de linfonodos submandibulares há 5 meses, além de êmese, hiporexia e perda de peso. Ao exame físico, o animal apresentou linfonodos submandibulares aumentados, firmes e com perda de mobilidade (figura 1), massa nodular de 2cm de diâmetro, rósea atingindo a região rostral de pálate duro (figura 2) e nódulo firme na terceira mama da cadeia direita de aproximadamente 1 cm de diâmetro.



Figura 1. Aumento de volume em região submandibular direita (elaboração própria).

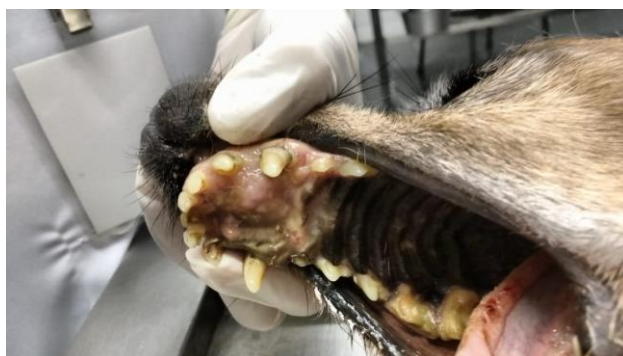


Figura 2. Massa rósea em palato duro (elaboração própria)

Ao exame hematológico, observou-se microcitose (VCM: 58,3) sem anemia, linfopenia (864 céls/mm³) desvio para a esquerda (576 céls/mm³), sem leucocitose (9600 céls/mm³) e apresentando mastocitose intensa (632 céls/mm³). Os valores de creatinina, ALT e albumina estavam dentro dos valores de normalidade.

Foi realizado citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) dos linfonodos submandibulares direito e esquerdo e do nódulo na terceira mama da cadeia mamária direita. Na citologia dos linfonodos evidenciou-se grande quantidade de células arredondadas, com citoplasma moderado, por vezes preenchido por grânulos basofílicos. Núcleo variando entre periférico e central, por vezes binucleadas e multinucleadas. Presença de raras células arredondadas de tamanho variado, com citoplasma escasso, e núcleo central, compatíveis com células de população de linfonodo (figura 3). No linfonodo submandibular esquerdo, notou-se também moderada quantidade de células inflamatórias polimorfonucleares representadas principalmente por eosinófilos. As CAAF dos linfonodos foram indicativas de linfadenite com presença de grande quantidade de mastócitos.

Já na CAAF do nódulo na glândula mamária observou-se discreta quantidade de grupos celulares, formados por células arredondadas a ovaladas, com citoplasma moderado, núcleo central, cromatina densa e nucléolo indistinto. Discreto pleomorfismo celular com discreta anisocitose e anisocariose. Presença de moderada quantidade de células degeneradas. O diagnóstico deste nódulo foi de adenoma mamário.

Nos exames de imagem, a radiografia de tórax não apresentou alterações e a ultrassonografia abdominal apresentou esplenomeglia acentuada com presença de múltiplas estruturas arredondadas (nódulos) de contorno irregular, variando de +/- 0,95cm a +/- 4,48 cm de diâmetro, hiperecóticas e heterogêneas espalhadas por todo o parênquima (figura 4). Visibilizou-se o fígado com dimensões aumentadas, bordos arredondados, parênquima hiperecótico, mas homogêneo com ecotextura preservada, múltiplas estruturas arredondadas (nódulos) de contorno irregular, variando de +/- 0,79cm a 2,76cm, hiperecóticas, heterogêneas espalhadas pelo parênquima. Ductos biliares e vasos sem evidência de alterações (figura 5).

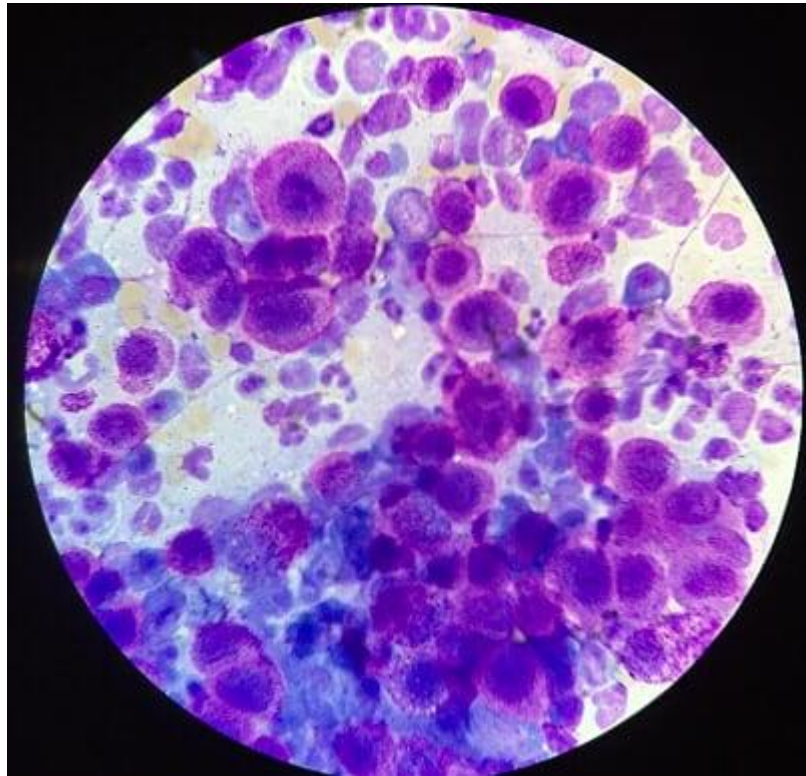
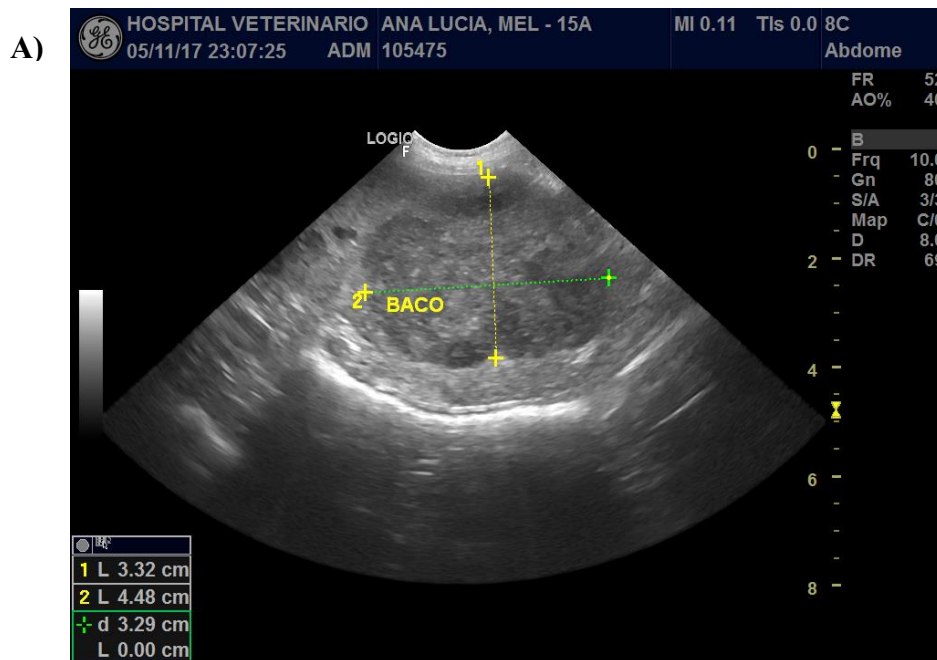


Figura 3. CAAF de linfonodo submandibular, evidenciando grande quantidade de células arredondadas, com citoplasma moderado, por vezes preenchido por grânulos basofílicos. Núcleo variando entre periférico e central, por vezes binucleadas e multinucleadas. Presença de raras células arredondadas de tamanho variado, com citoplasma escasso, e núcleo central, compatíveis com células de população de linfonodo.



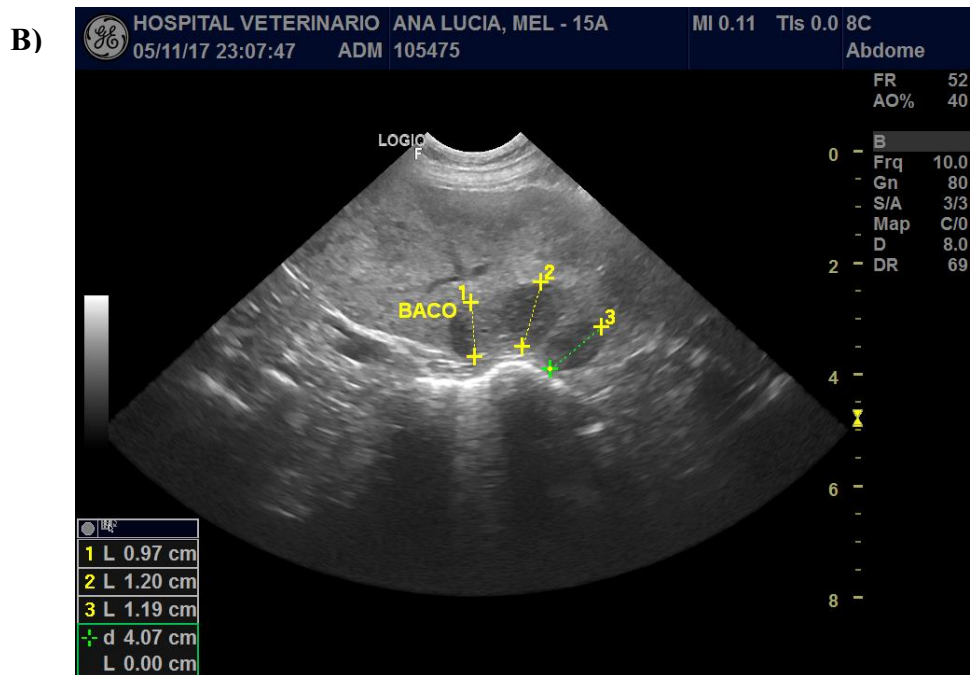
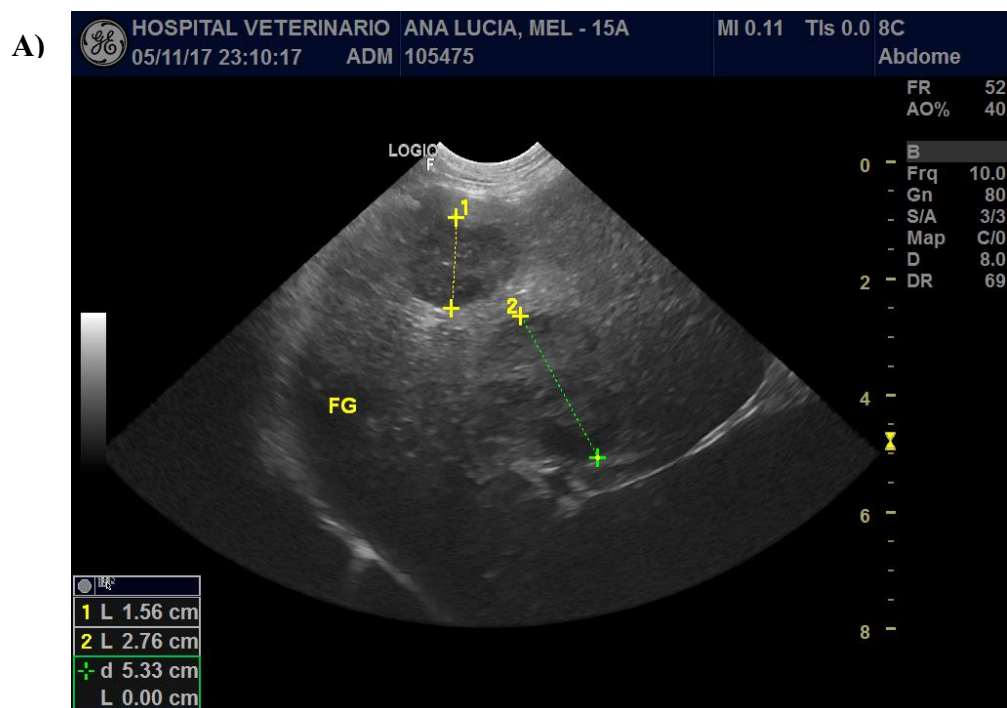


Figura 4. Nódulo em baco medindo 3,96 cm de diâmetro (A). Múltiplas estruturas arredondadas (nódulos) de contorno irregular, variando de +/- 0,95cm a +/- 4,48 cm de diâmetro, hiperecóicas e heterogêneas espalhadas por todo o parênquima (B) (elaboração própria).



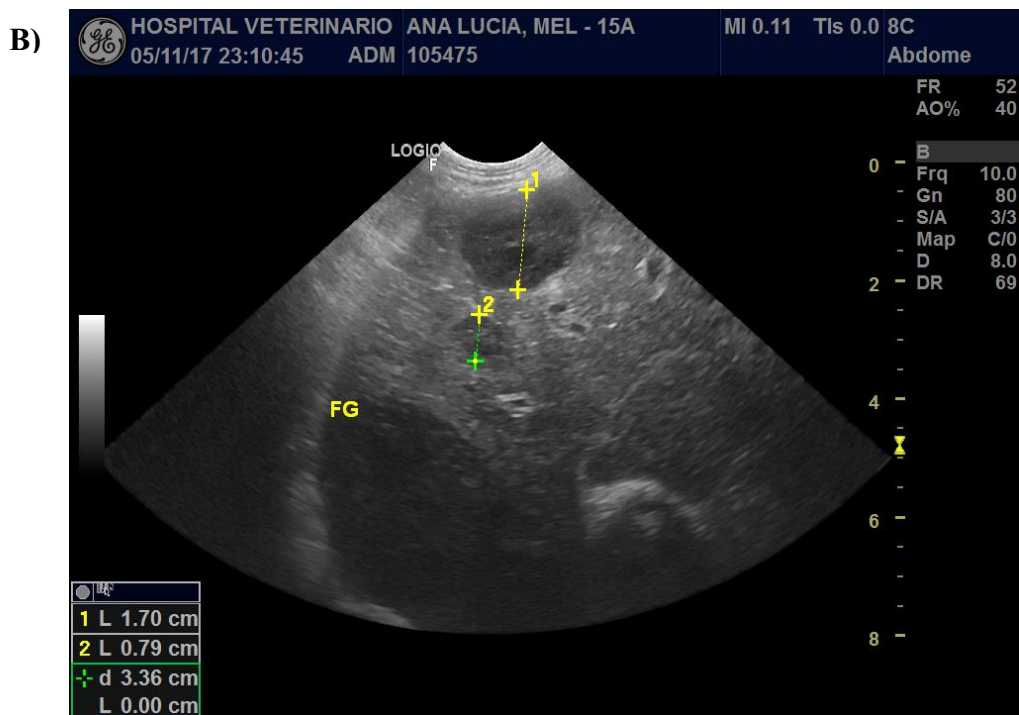


Figura 5. Nódulos em fígado medindo 5,33 cm de diâmetro (A). Fígado comparênquima hirpecóico, mas homogêneo com ecotextura preservada, múltiplas estruturas arredondadas (nódulos) de contorno irregular, variando de +/- 0,79cm a 1,70cm, hiperecóicas, heterogêneas espalhadas pelo parênquima (B).

Após três dias o animal retornou para avaliação, proprietária relatou que o paciente ainda apresentava vários episódios de êmese, anorexia, administrou ao animal $\frac{1}{2}$ comprimido de Nimesulida por conta. Ao exame físico animal apresentava perda de peso em relação à consulta anterior, menos 400g em três dias, apatia, leve desidratação. Novamente, foi dosado creatinina sérica que estava com valor dentro da normalidade. Devido ao estado clínico do animal, a biopsia foi adiada e foi prescrito tratamento com Omeprazol 1mg/kg SID em jejum pela manhã, Sucralfato 30mg/kg BID, dipirona 25mg/kg BID e ondansetrona 10,5mg/kg TID.

Após três semanas, proprietária relatou que animal estava apresentando piora clínica com anorexia e êmese, fraqueza generalizada (incapacidade de andar), apatia, melena e secreção escura e fétida na boca. Ao exame físico, animal apresentava-se apático, ofegante, com mucosas hipocoradas e desidratado. Em relação a consulta anterior, animal perdeu 1,7kg. Foi internado, durante a internação foram realizadas dipirona 25mg/kg SC, tramadol 4mg/kg IV, sucralfato 30mg/kg VO, ranitidina 2mg/kg BID SC, prometazina 2mg/kg IM. Devido a piora clínica do animal, a presença de massas em baço e fígado, animal foi indicado à eutanásia. O animal foi encaminhado para necropsia e no exame histopatológico obteve os seguintes achados:

1) Palato Duro

Na necropsia foi encontrada uma lesão em palato duro apresentando uma lesão com áreas avermelhadas e acinzentadas proeminentes medindo aproximadamente 2cm de diâmetro. Na lâmina histopatológica, fragmento sem pele, apresentando proliferação de células redondas, arranjadas em mantos, por vezes com cordões e distribuídas por toda musculatura de órgão. Elevada celularidade, com células apresentando formato arredondado, citoplasma amplo, preenchido por quantidade variável de granulações arroxeadas. Núcleo central, arredondado com cromatina frouxa e nucléolo evidente. Moderado pleomorfismo celular, com moderadas anisocitose e anisocariose. Cariomegalia em menos de 10% do fragmento. Foram observadas raras figuras de mitose. Discreta quantidade de eosinófilos. Foi realizada coloração de Azul de Toluidina, sendo evidenciados grânulos de histamina no citoplasma das células neoplásicas.

2) Linfonodo submandibular direito e esquerdo

Na necropsia, linfonodo apresentava-se aumentado de tamanho e com áreas esbranquiçadas. A região submandibular esquerda apresentava uma massa subjacente ao linfonodo submandibular, medindo 3,7 x 2,0 cm, e ao corte avermelhado. Os achados microscópicos evidenciaram fragmento de linfonodo apresentando perda de arquitetura e invasão de células neoplásicas redondas, que se estende desde região subcapsular até região medular. Células com citoplasma amplo, preenchido por quantidade variável de granulações arroxeadas. Núcleo central, arredondado com cromatina frouxa e nucléolo evidente. Moderado pleomorfismo celular, com moderadas anisocitose e anisocariose. Cariomegalia em menos de 10% do fragmento. Foram observadas raras figuras de mitose. Rara quantidade de eosinófilos. Foi realizada coloração de Azul de Toluidina, sendo evidenciados grânulos de histamina no citoplasma das células neoplásicas.

3) Baço

Na necropsia o baço apresentava inúmeros nódulos que variavam de 0,5 a 5 cm de tamanho, que se adentravam pelo parênquima, tinham consistência firme, coloração de esbranquiçada a amarelada, de aspecto gorduroso. Na lâmina histológica, fragmento de fígado apresentando perda de arquitetura com invasão de células neoplásicas redondas. Células com citoplasma amplo, preenchido por quantidade variável de granulações arroxeadas. Núcleo central, arredondado com cromatina frouxa e nucléolo evidente.

Moderado pleomorfismo celular, com moderadas anisocitose e anisocariose. Cariomegalia em menos de 10% do fragmento. Foram observadas raras figuras de mitose. Rara quantidade de eosinófilos e diminuída quantidades de células normais de polpa vermelha.

4) Fígado

Fígado apresentava nódulos com as mesmas características dos nódulos do baço. Nos achados microscópicos, fragmento de fígado apresentando perda de arquitetura com invasão de células neoplásicas redondas. Células com citoplasma amplo, preenchido por quantidade variável de granulações arroxeadas. Núcleo central, arredondado com cromatina frouxa e nucléolo evidente. Moderado pleomorfismo celular, com moderadas anisocitose e anisocariose. Cariomegalia em menos de 10% do fragmento. Foram observadas raras figuras de mitose. Rara quantidade de eosinófilos. Os hepatócitos de restante de fragmento se mostram com perda de limite celular, por vezes anucleados, e aumento no espaçamento entre cordões de hepatócitos.

5) Estômago e intestinos

Estômago continha material viscoso e vermelho escuro, mucosa espessada, continha áreas com bordos elevados e superfície erodida, áreas mediam de 0,5 cm a 3,0 cm. Duodeno com área de bordos elevados e superfície erodida, adjacente ao piloro, medindo 1,5 cm.

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo SCOTT et al (1996) o mastocitoma é frequentemente diagnosticado em cães, sendo considerado a neoplasia cutânea mais frequente. Ocorre em cães idosos estando de acordo com a idade do animal deste relato. Os tumores de mastócitos em sua maioria são encontrados em cães sem raça definida, igual ao animal do caso em questão, mas também em raças braquicefálicas (LONDON; THAMM, 2013; NELSON; COUTO, 2015; PRADO et al., 2012).

Os mastocitomas possuem apresentação na forma cutânea e extracutânea (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). Neste caso em questão, o animal apresentava mastocitoma no palato duro e metástase em linfonodos submandibulares, baço e fígado. A ocorrência de mastocitoma em cavidade oral é infrequente (PALMA et al., 2010) e possui maior agressividade e pior evolução, sendo associado a um prognóstico desfavorável (LEDUR, 2015; HORTA, 2016).

A cadela apresentava diversos sinais clínicos, tais como, êmese, hiporexia, melena, perda de peso e desidratação. A ocorrência de vômito e diarreia escura estão associados a liberação de histamina, no processo de degranulação de mastócitos, e estímulo de receptores H₂ das células parietais do estômago, tendo por resultado uma excessiva secreção de ácido clorídrico, o que pode resultar em gastrite crônica com espessamento da mucosa gástrica, vômito, emagrecimento e redução do apetite (PINHO, 2015; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

O hemograma apresentou microcitose sem anemia, podendo ser justificado devido ao grande envolvimento da medula óssea em casos de mastocitose sistêmica (THRALL, 2015). Animal apresentava no leucograma linfopenia e neutrofilia com desvio para a esquerda regenerativo. Essas alterações podem estar associadas com os fatores de crescimento e mediadores pró-inflamatórios liberados pelos mastócitos (PINHO, 2015).

Normalmente, os mastócitos não são encontrados no sangue, pois estes se desenvolvem em tecidos (PINHO, 2015). O contrário foi observado neste caso, no qual foi observado grande quantidade de mastócitos no esfregaço sanguíneo (figura 6). Mastócitos circulantes podem ser observados em casos de anemia regenerativa, desordens inflamatórias, doenças crônicas tais como mastocitose sistêmica, sendo este último a causa da mastocitemia no animal do relato (STOCKHAM E SCOTT, 2011).

No exame ultrassonográfico viabilizou-se massa em baço e fígado, mesmo este tendo baixa sensibilidade para detectar metástases em baço e fígado. Sendo estes,

juntamente com linfonodos e medula óssea os principais sítios metastáticos (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

No exame de triagem foi realizado a citologia pelo método citologia aspirativa por agulha fina, o de eleição em uma abordagem inicial do paciente com suspeita clínica de mastocitoma (HORTA, 2016). As CAAF dos linfonodos foram indicativas de linfadenite com presença de grande quantidade de mastócitos devido à grande quantidade de células arredondadas, com citoplasma moderado, por vezes preenchido por grânulos basofílicos. Núcleo variando entre periférico e central, por vezes binucleadas e multinucleadas.

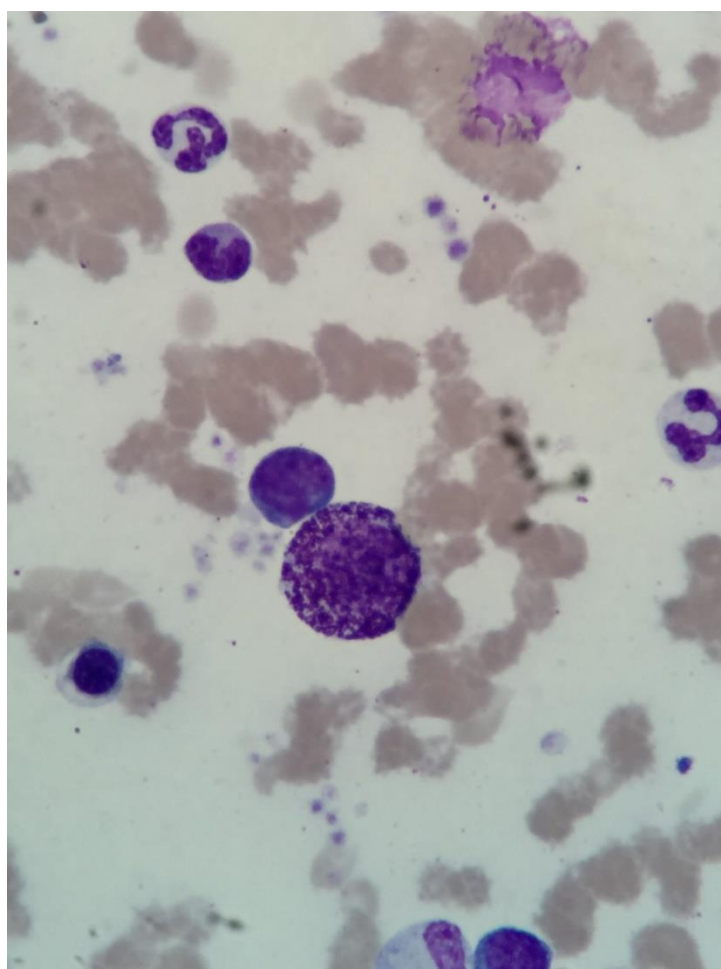


Figura 6. Presença de mastócito em esfregaço sanguíneo

Com os resultados obtidos nos exames clínicos e de imagem foi possível fazer o estadiamento clínico do animal em questão, por meio do sistema de estadiamento clínico para o mastocitoma cutâneo de cães proposto na Conferência Veterinária do Sul da Europa (SEVC) em Barcelona 2008 (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NARDI et

al., 2018). O animal do relato pode ser classificado em um estágio grau V por possuir lesão tumoral em palato duro, em linfonodo submandibular e metástase em fígado e baço.

Os achados de necropsia e histopatológico revelaram mastocitoma grau II (segundo Patnaik et al., 1984) e mastocitoma de baixo grau (segundo Kiupel et al., 2011) e metástases de mastocitoma em linfonodos submandibulares direito e esquerdo, baço e fígado. Neste caso não houve avaliação histológica da medula óssea, porém a biopsia desta se faz necessária em casos como este com alterações no hemograma e leucograma (THRALL, 2015). Os achados em estômago e intestinos evidenciam gastroenterite hemorrágica decorrente da liberação de histamina pelos mastócitos (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; NARDI et al., 2018). Devido todos os achados neste caso, pode se concluir que este animal apresentava um quadro de mastocitose sistêmica, pois esta ocorre quando há envolvimento de outros órgãos além da pele.

5- CONCLUSÃO

O mastocitoma cutâneo é uma neoplasia comum em cães, seu diagnóstico é possível através da avaliação citológica, contudo para graduar a neoplasia é necessário exame histopatológico. Outros exames complementares, tais como, hemograma e bioquímico, devem ser realizados para uma análise mais criteriosa do caso clínico e saber se há envolvimento sistêmico para assim definir o melhor tratamento e prognóstico do animal.

REFERÊNCIAS

BASSO, Karina Maria; VENTURA, Rodolfo Françon Araujo; SOUZA, Rafael Cruz Salgado de; MACHADO, Wanger Diego Verdi; CALDERON, Celmira. Implantação Do Diagnóstico Citopatológico Na Clínica Oncológica De Pequenos Animais. **Vet. e Zootec.** supl. ao v.15, n.3, dez., p.9-11, 2008.

CAHALANE, Alane Kosanovich et al. Prognostic factors for survival of dogs with inguinal and perineal mast cell tumors treated surgically with or without adjunctive treatment: 68 cases (1994–2002). **J Am Vet Med Assoc**, [s.i.], v. 225, n. 3, p.401-408, ago. 2004.

DALECK, Carlos Roberto; ROCHA, Noeme Sousa; FERREIRA, Marília Gabriele Prado Albuquerque. Mastocitoma. In: DALECK, Carlos Roberto; NARDI, Andriago Barbosa de. **Oncologia Em Cães e Gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2016. Cap. 50. p. 955-971.

HORTA, Rodrigo dos Santos. **PROPOSTAS TERAPÊUTICAS PARA O MASTOCITOMA CANINO BASEADAS EM FATORES PROGNÓSTICOS CLÍNICOS, ANÁTOMO-PATOLÓGICOS, IMUNO-HISTOQUÍMICOS E GENÉTICOS**. 2016. 5 v. Tese (Doutorado) - Curso de Colegiado de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Federal de Minas Gerais Escola de Veterinária, Belo Horizonte, 2016

LEDUR, Gabriela Reis. **Frequência e intensidade de lesões gastroduodenais em cães com mastocitoma cutâneo**. 2015. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

LONDON, Cheryl A.; THAMM, Douglas H.. Mast Cell Tumors. In: WITHROW, Stephen J.; VAIL, David M.; PAGE, Rodney L.. **Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. Missouri: Elsevier, 2013. Cap. 20. p. 335-355.

LOPES, Bianca Barbosa; LOT, Rômulo Francis Estangari; ZAPPA, Vanessa. MASTOCITOMA – Revisão de Literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, [s.i.], v. , n. 12, p.1-4, jan. 2009.

LOPES, Yuri Machado. **Modalidades Terapêuticas Empregadas no Tratamento do Mastocitoma Cutâneo Canino**. 2014. 34 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

Melo , I.H.S.; Magalhães , G.M.; Alves , C.E.F.; Calazans , S.G.; Mastocitoma cutâneo em cães: uma breve revisão / *Cutaneous mast cell tumor in dogs: a brief review* / Revista de Educacao Continuada em Medicina Veterinaria e Zootecnia do CR MV-SP / Continuous Education Journal in Veterinary Medicine and Zootechny of CR MV-SP. *São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária*, v. 11, n. 1 (2013), p. 38 – 43, 2013

MELO, Patrícia Kelly Silva de. **MASTOCITOMA CANINO: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE PROTOCOLO QUIMIOTERÁPICO**. 2010. 28 f. Monografia (Especialização) - Curso de Curso de EspecializaÇÃo em Clínica Médica Veterinária de Pequenos Animais., Universidade Federal Rural do Semi-Árido Departamento de Ciências Animais, Belém, 2010.

NARDI, Andriago Barboza de et al. BRAZILIAN CONSENSUS FOR THE DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS OF CUTANEOUS MAST CELL TUMORS IN DOGS. **InvestigaÇÃo**, [S.l.], v. 17, n. 1, p.1-15, 2 fev. 2018. Cruzeiro do Sul Educacional.

NAVEGA, Patrícia Raquel da Silva. **MASTOCITOMAS EM CANÍDEOS: ESTUDO RETROSPECTIVO**. 2011. 119 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2011.

NELSON, Richard W.; COUTO, C. Guillermo. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 4442 p.

PALMA, Heloisa Einloft et al. Mastocitoma cutâneo canino - Revisão. **Medvep: Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, [s.i], v. 7, n. 23, p.523-528, jan. 2010.

PINHO, Renata Medina. **Mastocitose sistêmica em um cão - Relato de caso**. 2014. 31 f. Monografia (Especialização) - Curso de Programa de Pós-graduação em Residência Médico-veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2014.

PRADO, Aline Ambrogi Franco et al. MASTOCITOMA EM CÃES: ASPECTOS CLÍNICOS, HISTOPATOLÓGICOS E TRATAMENTO. **Enciclopédia Biosfera: Centro Científico Conhecer**, Goiânia, v. 8, n. 14, p.2151-2167, jun. 2012.

RECH, R.r. et al. Mastocitoma cutâneo canino. Estudo de 45 casos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, [s.i.], v. 56, n. 4, p.441-448, jan. 2004.

ROGERS, Kenita S. Mast Cell Tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** v. 26, n. 1, p. 87–102, 1996.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária, 2 ed.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 719p

THRALL, Mary Anna; WEISER, Glade. Avaliação Laboratorial da Medula Óssea. In: THRALL, Mary Anna et al. **Hematologia e Bioquímica: Clínica Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Grupo Editorial Nacional, 2015. Cap. 14. p. 324-358.

THRALL, Mary Anna. Doenças Linfoproliferativas e Neoplasias Mieloides. In: THRALL, Mary Anna et al. **Hematologia e Bioquímica: Clínica Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Grupo Editorial Nacional, 2015. Cap. 15. p. 359-398.