



Leucemia Linfoblástica Aguda em cão – Relato de caso

Guilherme Frausto FERRO¹, Patrícia Rubia Finamori FERNANDES², Jaqueline dos Santos AZEVEDO³, Pamela Rodrigues Reina MOREIRA⁴

RESUMO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia de origem linfoide, possui alto grau de malignidade e é considerada uma doença rara. Os sinais clínicos estão relacionados à falta de células hematopoiéticas regulares ou à implantação de células neoplásicas nos órgãos. O presente trabalho objetiva apresentar conhecimentos gerais sobre LLA por meio do relato de um cão macho, Poddle, de 11 anos, apresentando sintomas inespecíficos. Ao exame físico prostração, desidratação e icterícia. O hemograma detectou leucocitose por linfocitose importante, com linfócitos atípicos no esfregaço sanguíneo. O diagnóstico foi alcançado por meio do mielograma, na sequência a tutora optou por eutanásia.

Palavras chave: Cães, linfocitose, mielograma, neoplasia

ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia is a neoplasm of lymphoid origin, has a high degree of malignancy and is considered a rare disease. Clinical signs are related to the lack of regular hematopoietic cells or the implantation of neoplastic cells in the organs. This present study aims to present general knowledge about ALL and report a male dog, Poddle, of 11 years, presenting nonspecific signs. On physical examination, prostration and jaundice. The hemogram detected leukocytosis due to significant lymphocytosis, with atypical lymphocytes on the blood smear. The diagnosis was achieved through the myelogram, and then the tutor chose euthanasia.

Keywords: Dogs, lymphocytosis, myelogram, neoplasm

1. Centro Universitário de Rio Preto - UNIRP; Hospital Veterinário “Dr. Halim Atique”; Médico Veterinário Aprimorando em Clínica Médica de Pequenos Animais; São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. Autor Correspondente: gffrausto@gmail.com

2. Centro Universitário de Rio Preto - UNIRP; Hospital Veterinário “Dr. Halim Atique”; Biomédica do setor de Laboratório Clínico; São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

3. Centro Universitário de Rio Preto - UNIRP; Hospital Veterinário “Dr. Halim Atique”; Médica Veterinária e docente na área de Clínica Médica de Pequenos Animais; São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

4. Centro Universitário de Rio Preto - UNIRP; Hospital Veterinário “Dr. Halim Atique”; Médica Veterinária e docente na área de Patologia Veterinária; São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO

As leucemias são originadas de células precursoras no sistema hematopoiético localizadas na medula óssea (CHAND *et al.*, 2014), que decorre da substituição de células normais por autorreplicações clonais anormais (STOCKHAM; SCOTT, 2011), de forma progressiva sofrem alterações genéticas e passam a apresentar características de malignidade (MOTHÉ *et al.*, 2019).

De acordo com Tedardi *et al.* (2017), as neoplasias do sistema hematopoiético têm uma alta incidência, são responsáveis por 20% dos tumores em cães, sendo 80 a 90% linfomas não Hodgkin e 10% leucemias linfoides primárias (PRESLEY *et al.*, 2006).

Em cães as leucemias são classificadas como leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC), de acordo com os achados clínico patológicos (SANTANA *et al.*, 2017), elas são distintas e o fator determinante é a superprodução de células precursoras (blastos) ou de células maduras diferenciadas (ACOSTA *et al.*, 2011).

LLA é definida pela infiltração de linfócitos indiferenciados ou imaturos na medula óssea, possui alto grau de malignidade pelo seu comportamento biológico agressivo (MOTHÉ *et al.*, 2019), é considerada uma doença rara (TOMIYASU *et al.*, 2018; AVERY, 2020), acomete principalmente cães de meia idade e os sinais clínicos estão relacionados à falta de células hematopoiéticas regulares ou à implantação de células neoplásicas nos órgãos (DA SILVA *et al.*, 2016).

Nos exames laboratoriais, as alterações mais encontradas são anemia, trombocitopenia e leucocitose por linfocitose (THRALL, 2015; DA SILVA *et al.*, 2016).

O diagnóstico é realizado por meio do achado patognomônico de células linfoides neoplásicas em sítios não linfoides da medula óssea, através do mielograma (SANTANA *et al.*, 2017), e para aumentar a acurácia do diagnóstico pode-se realizar exames como imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular (STOCKHAM; SCOTT, 2011).

O objetivo terapêutico é a estabilidade clínica com tratamento de suporte e posteriormente a quimioterapia, na tentativa da remissão tumoral (CHAND, 2014),

mostrando assim uma resposta de aproximadamente 30 a 40% dos cães com LLA (SANTANA *et al.*, 2017).

O prognóstico é ruim, já que a sobrevida varia em uma média de 120 dias e poucos sobrevivem além de oito meses (BENNET *et al.*, 2017).

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um cão idoso, diagnosticado com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) após avaliação hematológica do sangue periférico e mielograma, descrevendo os achados clínicos e patológicos da doença.

RELATO DE CASO

Um cão, da raça poodle, macho, de 11 anos, foi atendido em um Hospital Veterinário Universitário, com anorexia, apatia, episódios de vômito e diarreia. No exame físico notou-se alterações como prostração, desidratação de 6%, icterícia e abdômen abaulado por organomegalia ou efusão peritonial, uma vez que o paciente já fazia acompanhamento clínico regularmente no hospital veterinário (HV) em decorrência de cardiopatia em grau avançado.

Apesar da estabilidade clínica da cardiopatia, em seu último retorno há um mês o hemograma revelou leucocitose de 24.600,00 u/l (6.000,00 - 18.000,00 u/l) por linfocitose de 13.038,00 u/l (720 - 5.400,00 u/l) (FELDMAN, B. F. *et al.*, 2000), tal alteração leucocitária foi mencionada para a tutora e recomendado acompanhar o paciente e o exame quinzenalmente.

No presente atendimento, o paciente também apresentou anemia discreta não regenerativa, trombocitopenia de 47.000,00 u/l (180.000,00 - 400.000,00 u/l) e leucocitose de 235.600,00 u/l (6.000,00 - 18.000,00 u/l) por linfocitose de 219.108,00 u/l (720 - 5.400 u/l), sem alterações dignas de nota na dosagem dos exames bioquímicos de creatinina e albumina, porém detectado aumento na atividade da enzima alanina-aminotransferase (ALT). Esta última alteração já havia sido detectada e acompanhada em decorrência da cardiopatia, bem como alterações ultrassonográficas concernentes a hepatomegalia sugerindo congestão hepática em exame realizado no mesmo dia.

No esfregaço sanguíneo para diferencial dos leucócitos, identificou-se uma população de linfócitos atípicos com citoplasma amplo e fortemente basofílico, núcleos

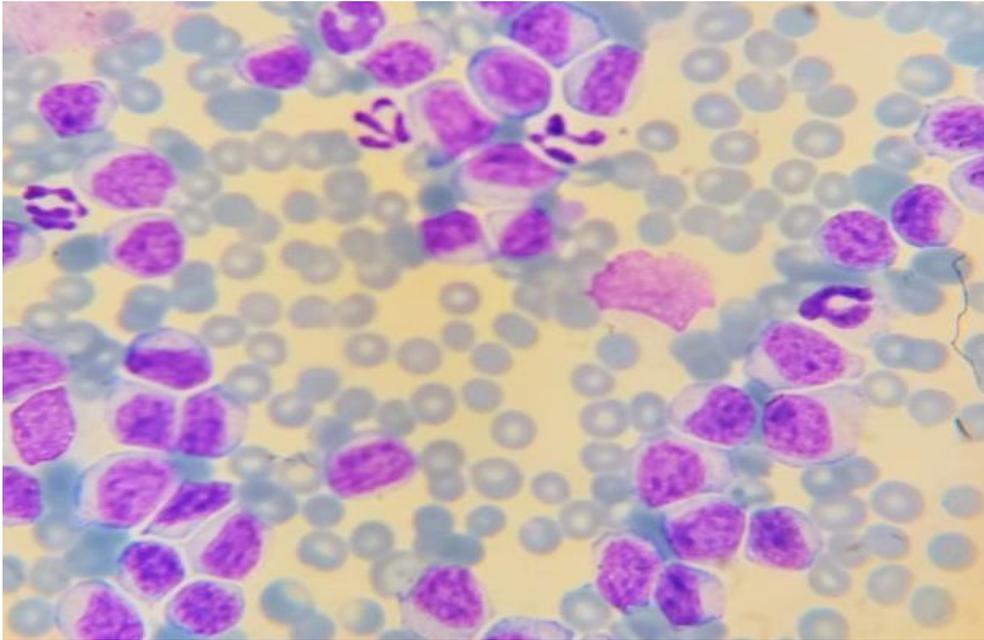


Figura 1. Esfregaço sanguíneo, nota-se uma população acentuada de linfócitos atípicos, com núcleos grandes, redondos, por vezes chanfrados, citoplasma moderado a amplo e basofílicos, nucléolos bem evidentes, com características morfológicas de blastos. Coloração de Panótico rápido. Objetiva de 100x

Com base na avaliação leucocitária, sugeriu-se a realização do mielograma (**Figura 2**), o qual apresentou raros megacariócitos, a série mieloide estava diminuída, com maturação não escalonada e incompleta, caracterizada pela ausência de precursores imaturos e aumento de neutrófilos bastonetes e metamielócitos em relação aos segmentados. A série linfoide estava aumentada, havia presença de linfócitos médios a grandes e aumento significativo de blastos. Notou-se ainda presença de grande quantidade de células degeneradas e estoques de ferro visíveis, de acordo com os achados morfológicos do mielograma o diagnóstico foi de LLA.

Após a realização dos exames, a tutora optou pela eutanásia com base na escala de qualidade de vida aplicada ao paciente e frente a fatores como: debilidade clínica (sinais clínico e achados laboratoriais citados anteriormente), a cardiopatia já existente, o valor dos quimioterápicos, a necessidade de acompanhamentos de rotina e de realização exames complementares frequentes. Foi oferecida a necropsia, porém não houve autorização por parte da tutora. Protocolo CEUA-UNIRP nº 02/2021 RC.

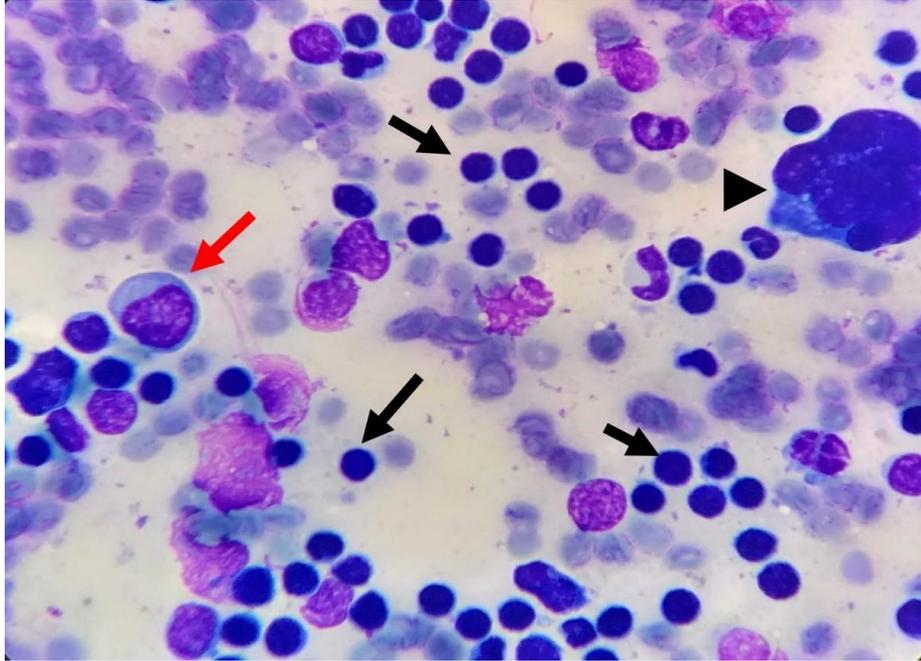


Figura 2. Aspirado de medula óssea, nota-se a presença de um megacariócito (cabeça de seta), predomínio de linfócitos pequenos a médios (setas pretas) e entremeio a presença de linfócitos grandes, com citoplasma fortemente basofílico, com núcleo chanfrado e nucléolo bem evidente, com características blásticas (seta vermelha). Coloração de Panótico rápido. Objetiva de 100x.

DISCUSSÃO

A etiologia da leucemia linfoblástica aguda em cães não é bem elucidada, mas alguns estudos apontam a influência das mutações genéticas sobre essa enfermidade (ENSINA; FREITAS, 2020). No entanto, sabe-se que a fisiopatogenia advém da superprodução e infiltração de linfócitos indiferenciados (linfoblastos) em territórios não linfóides da medula óssea ou em outros órgãos (TOMIYASU et al., 2018).

A LLA tem maior predominância em cães, machos, de meia idade (DA SILVA et al., 2016), alguns estudos apontam idade média de 5,5 anos (MOTHÉ et al., 2019), outros de 7 a 8 anos (AVERY, 2020). Contudo, o paciente relatado, apesar de ter o mesmo sexo apontado na literatura como mais frequente, desenvolveu a neoplasia mais tardiamente, por volta dos 11 anos, o que classifica-o como um cão idoso pela faixa etária (WANG et al., 2020). A respeito da predominância racial as doenças linfoproliferativas são bastante relatadas em Boxer, Spitz Alemão, Border Colies, Basset

Hounds, Cocker Spaniels e Dobermans (ENSINA; FREITAS, 2020). Santana et al. (2017) refere que a manifestação da LLA em cães da raça Pastor Alemão, pode chegar a 27% dos casos (SANTANA et al., 2017). O diagnóstico da doença em Poodles, raça do paciente descrito, também foi observado de acordo com um estudo realizado por Bennet et al. (2017), porém, com menor evidência. Por outro lado, no mesmo estudo, a raça que apresentou maior destaque na manifestação da enfermidade foi o Golden Retriever.

A apresentação de sinais clínicos são reflexos de dois fatores: da falta de células hematopoiéticas íntegras e da infiltração de células neoplásicas em órgãos (DA SILVA et al., 2016). O paciente apresentava sinais inespecíficos como anorexia, apatia, episódios de êmese, diarreia e desidratação, também relatados na literatura (ACOSTA et al., 2011). Alguns achados descritos por Santana et al. (2017) como poliúria, polidipsia, linfadenopatia e esplenomegalia secundária à infiltração tumoral orgânica não foram encontrados, no entanto chama-se a atenção para a icterícia, achado encontrado em casos severos de LLA, conforme Presley et al. (2006). De acordo com um estudo realizado por Ensina e Freitas (2020), sinais neurológicos também podem ser evidenciados em cães com LLA, entretanto no presente caso não foram identificadas alterações do tipo.

A proliferação tumoral avança a ponto de reduzir áreas eritróides e megacariocíticas na medula óssea, justificando o aparecimento de anemia e trombocitopenia no hemograma (MOTHÉ et al., 2019). A leucocitose por linfocitose com elevação de linfoblastos circulantes encontrados é um achado comum na LLA (THRALL, 2015; DA SILVA et al., 2016).

Nos diferenciais leucocitários observados no esfregaço sanguíneo, nota-se uma população de linfócitos atípicos, como tamanho maior em relação aos linfócitos típicos, núcleos grandes com um ou mais nucléolos e cromatina mais frouxa e levemente pontilhada (REAGAN et al., 2011), achados que corroboram com os encontrados no presente caso, em que visualizou-se uma população celular de linfócitos atípicos, grandes, com o citoplasma amplo e basofílico, núcleos grandes e nucléolos bem evidentes com características de blastos.

Sánchez et al. (2007) afirmam que toda leucemia é diagnosticada através do mielograma. Santana et al. (2017) acrescentam que para o diagnóstico da LLA ou LLC

em cães é necessário o achado patognomônico de células linfóides neoplásicas em sítios não linfóides da medula óssea.

A análise de linhagens celulares é uma etapa do mielograma em que a identificação de alterações morfológicas das células é fundamental. Nesta fase podem ser observadas dimensões de blastos, identificando assim o processo leucêmico (RILEY et al. 2009). Um estudo realizado por Bennet e colaboradores (2017), estabelecem critérios para diagnóstico da LLA, que incluem: porcentagem de blastos superior a 20% no sangue periférico ou 30% na medula óssea, a confirmação da origem linfóide ocorre pela citometria de fluxo ou imunocitoquímica e presença de anemia, neutropenia ou trombocitopenia em hemograma.

No relato de caso havia predominância de linfoblastos na análise hematológica do esfregaço sanguíneo (quantidade superior a 20%) e no mielograma, havia presença de linfócitos médios a grandes e um aumento significativo de blastos. A presença de células degeneradas na amostra não permitiram alcançar os critérios numéricos de LLA (>30% de blastos no mielograma), no entanto a presença de 8% de blastos associados aos achados morfológicos da análise sugeriram LLA.

Além da apresentação clínica e laboratorial, os fatores levados em consideração para conclusão do diagnóstico de LLA foram baseados em Ensina e Freitas (2020). Entre eles estão a presença de células linfóides com cromatina e nucléolo imaturos, presença de blastos com grânulos azurofílicos citoplasmáticos, diminuição de megacariócitos e infiltração de blastos provocando supressão de células hematopoéticas normais. No mielograma apresentado, houve aumento da série linfóide em relação a mielóide e os linfócitos encontrados foram de médios a grandes, com aumentos significativo de blastos.

O padrão de cromatina nuclear dos linfoblastos é um parâmetro diferenciável de mieloblastos segundo Santana et al. (2017), asseguram ainda que além do tamanho maior dos linfoblastos em relação aos neutrófilos, o citoplasma é azulado ou acentuadamente basofílico, achados presentes no aspirado da medula óssea do paciente, onde foi possível constatar células com características blásticas, expressando citoplasma fortemente basofílico, núcleo chanfrado e nucléolo bem evidente demonstrando imaturidade.

A ocorrência de anemia, leucocitose e trombocitopenia em pacientes com

suspeita de LLA, são alterações encontradas quando 50% ou mais da medula óssea já foi substituída por tecido linfoide (MOTHÉ et al., 2019), além de que as manifestações laboratoriais foram interpretadas como um avanço da proliferação clonal anormal de células linfoides em sítios não linfoides, considerado um achado patognomônico no diagnóstico de LLA (SANTANA et al., 2017).

Para Vardiman (2010), também deve-se levar em consideração as características morfológicas, clínicas, imunofenotípicas e genéticas para definir as neoplasias do sistema hematopoiético em leucemia, linfoma ou plasmocitoma.

O Linfoma não Hodgkin é uma doença que representa 20% das neoplasias hematopoiéticas e 20% de todos os tumores em cães conforme Tedardi et al. (2017), sendo um importante diagnóstico diferencial. Calazans et al. (2017) relata que o comprometimento sanguíneo e medular presente no estágio cinco, associado ao aumento de linfonodos de forma generalizada e envolvimento hepatoesplênico e do sistema nervoso central, resultam em alterações clínico laboratoriais parecidas, tornando a caracterização da LLA e do Linfoma dificultosa em todos os aspectos.

A forma multicêntrica é a manifestação mais frequente em cães, caracterizada pela linfadenomegalia generalizada, podendo também ocorrer moderada leucocitose por linfocitose. Entretanto, Couto (2015), refere que a linfocitose encontrada em tal afecção é de baixa magnitude (inferior a 12.000 u/l), e como regra geral, a leucocitose igual ou superior a 100.000 u/l ocorrem apenas em cães com leucemias. Embora a raça do paciente relatado esteja entre as mais predispostas ao Linfoma (BILLER et al., 2016; CALAZANS, et al., 2017), foi levado em consideração a ausência de linfadenomegalia generalizada e a presença de importante leucocitose (235.600,00 u/l) por linfocitose (219.108,00 u/l), considerando assim a possibilidade diagnóstica de Linfoma menos provável, tornando um fator decisivo para diagnóstico da LLA.

Stockham e Scott (2011) enfatizam a importância de exames complementares como imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular para alcançar precisão no diagnóstico da LLA, classificados de um modo geral por Vail (2017) como pouco empregadas, pois em muitas ocasiões são técnicas pouco acessíveis, além do custo ser oneroso. Apesar desses exames terem sido sugeridos à tutora, a mesma não aceitou realizá-los.

Para melhor identificar a linhagem celular e os diferentes estágios de maturação

das células, é preconizado a realização da imunofenotipagem, que de acordo com Silveira e Arraes (2008) aumenta em 99% a porcentagem de diagnósticos corretamente estabelecidos.

Os dois tipos de leucemias (LLA e LLC) podem ser originadas de clones de células B ou T. Tal diferenciação é realizada pela citometria de fluxo (imunofenotipagem), por meio de glicoproteínas expressas em células progenitoras (PRESLEY *et al.*, 2006), meio que tem sido cada vez mais utilizado em cães e estabelecido como padrão para caracterização da LLA em humanos (BENNET *et al.*, 2017). A ocorrência de LLA originada de células B é maior em relação a de células T (PRESLEY *et al.*, 2006; AVERY, 2020), fato questionado por Bennet e colaboradores *et. al* (2017). Contudo, se tratando de prognóstico, não há uma diferença de sobrevida relevante entre cães com leucemias tipo B ou T (MOTHÉ *et al.*, 2019), independente da linhagem e mesmo que o paciente seja submetido à quimioterapia, o prognóstico é classificado como sombrio (AVERY, 2020).

Bennet *et al.* (2017) observaram que a instituição de tratamento citotóxico injetável em cães com o protocolo CHOP em combinação com L-asparigenase foi a que obteve uma sobrevida mais longa, em torno de 120 dias. O objetivo do emprego desse protocolo que é composto de vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisolona, é alcançar a destruição de células neoplásicas, restabelecendo por consequência a hematopoese, alcançando redução logarítmica de um e meio a duas vezes o número de células de acordo com Santana *et al.* (2017). No entanto a estimativa de resposta é de 30% dos cães submetidos ao mesmo (ENSINA; FREITAS, 2020).

Conforme Mothé *et al.* (2019) dependendo da intensa proliferação neoplásica em órgãos como o fígado, há dificuldade no emprego da quimioterapia ou até septicemia por consequência da neutropenia. Em casos como esses, é indicado o emprego de terapia de suporte, incluindo fluidoterapia, nutrição adequada, transfusão sanguínea nos casos de anemia e trombocitopenia graves conforme Santana *et al.* (2017) e antibióticoterapia de amplo-espectro (ENSINA; FREITAS, 2020).

Apesar do tratamento quimioterápico ter sido indicado para a tutora, ela não aceitou, pois levou em consideração o estado clínico do paciente, a cardiopatia existente, o valor dos quimioterápicos, a necessidade de acompanhamentos clínicos e de exames complementares. Pelo fato do paciente já ter insuficiência cardíaca congestiva grave e

tratar frequentemente para edema pulmonar cardiogênico descompensado, atrelado ao prognóstico ruim da neoplasia e o custo do tratamento, a tutora optou pela eutanásia, baseando-se também na escala de qualidade de vida do paciente (VILLALOBOS, 2011).

O prognóstico de cães com LLA é ruim. Pacientes não tratados vivem menos que duas semanas segundo Mothé et al. (2019). Santana et al. (2017) estimam que a sobrevida varia em torno de 120 dias em cães com remissão completa ou parcial e poucos sobrevivem mais do que oito meses. Um trabalho recente indica uma sobrevivência média de 25 a 50 dias mesmo com a instituição de um protocolo quimioterápico agressivo (AVERY, 2020).

CONCLUSÃO

Os sinais clínicos inespecíficos apresentados pela doença dificultam o estabelecimento do diagnóstico diferencial de LLA, conseqüentemente a enfermidade torna-se pouco diagnosticada na rotina clínica. No entanto, os exames complementares como hemograma e avaliação de esfregaço sanguíneo exerceram uma importante função no presente relato, que é a condução do clínico ao mielograma, sendo possível assim estabelecer o diagnóstico. Fica a ressalva da importância de solicitar exames complementares como imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular, pois proporcionam mais segurança e precisão ao diagnóstico. O prognóstico da LLA é ruim e a sobrevida de cães tratados com quimioterápicos é baixa, nem sempre alcançando remissão parcial ou total.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, I. C.; MARTINS, C. T.; MATTOS, G. R.; FILHO, C. M.; GIRADI, F. M.; GIORDANI, M. L.; FONSECA, L. A. Leucemia linfoblástica aguda em cão: Relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 9, n. 2, p. 40-41, 2011.

AVERY, A. C. The Genetic and Molecular Basis for Canine Models of Human Leukemia and Lymphoma. **Frontiers in Oncology**, v. 10, n. 23, p. 1-9, 2020.

BENNETT, A. L.; WILLIAMS, L. E.; FERGUSON, M. W.; HAUCK, M. L.; SUTER, S. E.; LANIER, C. B.; HESS, P. R. Leucemia aguda canina: 50 casos (1989-2014). **Oncologia Veterinária e Comparada**, v. 15, n.1, p. 1101-1114, 2017.

BILLER, B.; BERG, J.; GARRETT, L.; RUSLANDER, D.; WEARING, R.; ABBOTT, B.; PATEL, M.; SMITH, D.; BRYAN, C. 2016 AAHA Oncology Guidelines for dogs and cats. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v. 52, n. 4, p. 181-204, 2016.

CALAZANS, S. Z.; 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: Roca, 2017.

CHAND, N.; RANDHAWA, C.S.; SINGH, R.S.; UPPAL, S.K.; SINGH, N.D.; BANSAL, B. K. Leukemia in dogs. **The Indian Veterinary Journal**, v. 91, n. 10, p. 112-113, 2014.

COUTO, C. G. Oncologia. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

DA SILVA, L.; DIETZE, W.; COSTA, C. A. S.; ALLGAYER, M. C.; WITZ, M. I. Leucemia linfoblástica aguda e aspectos microscópicos: relato de caso. **Veterinária em Foco**, v. 14, n.1, p. 3-9, 2016.

ENSINA, N. C. O.; FREITAS, E. S. Leucemia linfoblástica aguda em cadela com enfoque laboratorial: Relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária FAG**, v. 3, n. 2, p. 26-36, 2020.

FELDMAN, B. F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N. C. **Schalm's Veterinary Hematology**. 5 Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

MOTHÉ, G. B.; DA SILVA, P. H. S.; CAMPOS, S. D. E.; NOWOSH, V.; DE ALENCAR, N. X. Linfocitose extrema associada à leucemia linfoblástica aguda (LLA)

de células T em um cão jovem: relato de caso. **Revista brasileira Ciência Veterinária**, v. 26, n. 4, p. 128-131, 2019.

PRESLEY, R. H.; MACKIN, A.; VERNAU, W. Lymphoid leukemia in dogs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 28, n. 12, p. 831-849, 2006.

REAGAN, W. J.; ROVIRA, A. R. I.; DENICOLA. **Atlas de Hematologia Veterinária**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Revinter Ltda., 2011.

RILEY, R. S.; WILLIAMS, D.; ROSS, M.; ZHAO, S.; CHESNEY, A.; CLARK, B. D.; BENEZRA, J. M. Bone Marrow Aspirate and Biopsy: A Pathologist's Perspective. II. Interpretation of the Bone Marrow Aspirate and Biopsy. **Journal of Clinical Laboratory Analyses**, v. 23, n. 5, p. 259-307, 2009

SÁNCHEZ, M. A. O.; ORTEGA, M. L. O.; BARRIENTOS, J. V. R. Leucemia linfoblástica aguda. **Medicina Interna de Mexico**, v.23, n. 1, p. 26-33, 2007.

SANTANA, A. E.; SEKI, M. C.; GAMA, F. G. V.; SOBREIRA, M. F. R.; SANTANA, L. A. S. Neoplasia do sangue e dos ossos formadores do sangue. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017.

SILVEIRA, N. A.; ARRAES, S. M. A. A. A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: Uma revisão. **Arq. Mudi**, v. 12, n. 1, p. 5-14, 2008.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Medula óssea e linfonodo. In: _____. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária**. 2.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2011.

TEDARDI, M. V.; KIMURA, K. C.; MENDONÇA, P. P.; DAGLI, M. L. Z. Epidemiologia e etiologia do câncer. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017.

THRALL, M. A. Doenças Linfoproliferativa e Neoplasias Mieloides. In: THRALL, M. A. WEISER, G.; ALLISON R.W.; CAMPBELL T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. Ed. São Paulo: Roca, 2015.

TOMIYASU, H.; DOI, A.; CÂMARAS, J. K. ; GOTO-KOSHINO, Y.; OHMI, A.; OHNO, K.; TSUKIMOTO, H. Clinical and clinicopathological characteristics of acute lymphoblastic leukaemia in six cats. **Journal of Small Animal Practice**, v.59, n. 12, p. 742-746, 2018.

TOMAZ, K. L. R.; DO VALE, A. M.; SOTO-BLANCO, B. Leucemia linfoblástica aguda em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 41, n. 1, p. 1-5, 2013.

VAIL, D. M. Hematopoietic Tumors: Lymphoid Leukemia. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat**. 8. Ed. Missouri: Elsevier, 2017, p. 5015-5016.

VARDIMAN, J. W. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. **Chemico-Biological Interaction**, v.184, n.1-2, p.16-20, 2010.

VILLALOBOS, A. E. Quality-of-life assessment techniques for veterinarians. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.1, n. 3, p.519-529, 2011.

WANG, T.; MA, J.; HOGAN, A. N.; BANNASCH, D. L.; OSTRANDER, E. A.; IDEKER, T. Quantitative Translation of Dog-to-Human Aging by Conserved Remodeling of the DNA Methylome. **Cell Systems**, v.11, n.1, p. 1-10, 2020.

A Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Ensino Superior e Formação Integral – FAEF e da Editora FAEF, mantidas pela Sociedade Cultural e Educacional de Garça.
Rod. Cmte. João Ribeiro de Barros km 420, via de acesso a Garça km 1, CEP 17400-000 / Tel. (14) 3407-8000.
www.faef.br – www.faef.revista.inf.br – medicina@faef.br