

LINFOMA INTRANASAL EM CÃO: ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS E IMUNOISTOQUÍMICOS

[*Intranasal lymphoma in dog: clinical-pathological aspects and immune histochemical*]

Ramon Tadeu Galvão Alves Rodrigues¹, Vitor Brasil Medeiros¹, Ismael Lira Borges¹, Zara Caroline Raquel de Oliveira¹, Jael Soares Batista¹, Kilder Dantas Filgueira^{1*}

¹ Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró, RN, Brasil.

RESUMO – O linfoma canino raramente envolve a cavidade nasal. O diagnóstico pode ser estabelecido por meio da citologia, histopatologia e imunohistoquímica, onde a última é uma técnica valiosa para a identificação e classificação de células tumorais. O trabalho objetivou descrever um caso de linfoma intranasal em um canino, com o auxílio do imunodiagnóstico. Um canino, macho, sete anos de idade, sem raça definida, possuía aumento de volume em toda região nasal dorsal e lateral, em associação com uveíte anterior. Como exame complementar solicitou-se citologia de linfonodos e da tumoração nasal. A avaliação citológica dos gânglios linfáticos evidenciou a presença de formas amastigotas de *Leishmania* spp., enquanto a citologia da tumoração nasal exibiu padrão morfológico indicativo de linfoma. Optou-se pela eutanásia do animal e o mesmo foi encaminhado para necropsia. Os achados necroscópicos incluíram a presença de tumor em toda a extensão das cavidades nasais, ocasionando completa obliteração luminal e perda total dos ossos endoturbinados e conchas nasais. Foram coletados fragmentos do tumor nasal, fígado e globo ocular, os quais foram encaminhados para análise histopatológica, a qual revelou proliferação neoplásica, composta por células redondas, sendo sugerida a realização de análise imunohistoquímica para confirmação diagnóstica. O perfil imunohistoquímico aplicado detectou um linfoma de células *Natural Killer*. O linfoma intranasal em cães muitas vezes é negligenciado no diagnóstico diferencial das enfermidades do trato respiratório superior. Torna-se fundamental a realização do ensaio imunohistoquímico, pois equivale a uma valiosa ferramenta diagnóstica para os pacientes com linfoma.

Palavras-Chave: *Canis familiaris*; imunodiagnóstico; neoplasia linfoide; trato respiratório superior.

ABSTRACT – The canine lymphoma rarely involves the nasal cavity. The diagnosis can be established by means of cytology, histology and immunohistochemistry, where the latter is a valuable technique for identification and classification of tumor cells. The study describes a case of intranasal lymphoma in a dog, with the aid of immunodiagnostic. A canine, male, seven years old mongrel, had volume growth in all nasal dorsal and lateral, in association with anterior uveitis. As a complementary exam was asked to cytology of lymph nodes and nasal tumor. The cytological evaluation of the lymph nodes showed the presence of amastigotes of *Leishmania* spp., while the cytology of nasal tumors exhibited morphological pattern indicative of lymphoma. The animal euthanasia was opted and same animal was submitted for necropsy. The autopsy findings included the presence of tumor to the fullest extent of the nasal cavities, causing complete luminal obliteration. Nasal tumor, liver and eye fragments were collected, which were sent for histopathological analysis, and which revealed neoplastic proliferation, consisting of round cells, and suggested conducting immunohistochemical analysis to confirm the diagnosis. The immunohistochemical profile applied detected a lymphoma cells *Natural Killer*. The intranasal lymphoma in dogs is often overlooked in the differential diagnosis of upper respiratory tract diseases. It is fundamental to the realization of immunohistochemical test, because it amounts to a valuable diagnostic tool for patients with lymphoma.

Keywords: *Canis familiaris*; immunodiagnostics; lymphoid neoplasia; upper respiratory tract.

*Autor para correspondência. E-mail: kilder@ufersa.edu.br

Recebido: 01 de janeiro de 2016.

Aceito para publicação: 25 de janeiro de 2016.

INTRODUÇÃO

O linfoma é uma neoplasia hematopoiética originada de órgãos sólidos, como linfonodos, fígado e baço (Couto, 2015). Como resultado do fluxo contínuo de linfócitos, a transformação maligna dessas células pode ocorrer virtualmente em qualquer lugar do corpo. Entre os tumores caninos o linfoma é a neoplasia linfomatomatosa de maior ocorrência mundialmente, representando cerca de 24% de todas as neoplasias da espécie (Withrow et al., 2013).

A classificação do linfoma rotineiramente utilizada em animais de companhia baseia-se na localização anatômica das massas tumorais, abrangendo os tipos: multicêntrico, alimentar, mediastínico e extranodal (Couto, 2015). Deste modo, os sinais clínicos estarão associados ao local de apresentação dos tumores. Sítios extranodais do linfoma incluem pele, olho, cavidade nasal, sistema nervoso central, testículo e osso (Withrow et al., 2013).

As neoplasias nasais dos cães são divididas em intranasais e extranasais, sendo as primeiras resultantes de tecidos no interior da cavidade nasal, como epitélio, cartilagem, osso ou tecido linfóide (Henry & Higginbotham, 2010). A cavidade nasal e os seios paranasais raramente são incluídos na distribuição topográfica do linfoma canino, e, portanto, são consideradas apresentações incomuns da neoplasia (Kaldrymidou et al., 2000).

A etiologia exata do linfoma canino ainda não foi claramente elucidada. Várias hipóteses têm sido investigadas, mas não foram definitivamente comprovadas, incluindo infecção viral, contaminação ambiental com herbicidas, exposição a campos magnéticos, disfunção imune e anomalias cromossômicas. Correlaciona-se ainda o componente genético a algumas raças caninas como Boxer, Basset Hound, Rottweiler, Cocker Spaniel e Golden Retriever (Coffee et al., 2013).

O diagnóstico pode ser estabelecido por meio da utilização de citologia, histopatologia, imunistoquímica e reação da cadeia de polimerase (Dickinson, 2008). Um determinante importante de agressividade e resposta terapêutica é ditado pelo comportamento biológico do linfoma, incluindo variáveis como localização anatômica e imunofenótipo. Estudos têm demonstrado que a imunistoquímica é uma técnica valiosa para a identificação e classificação de células tumorais utilizando de uma ampla variedade de marcadores, com elevada sensibilidade e especificidade (Pereira et al., 2006). Linfomas de células T tendem a serem biologicamente mais agressivos do que linfomas de

células B, resultando em pobre resposta terapêutica, menor tempo de remissão e de sobrevida (Vail, 2013).

Deste modo, o presente trabalho teve o objetivo de descrever um caso de linfoma intranasal em um canino, com o auxílio do imunodiagnóstico.

RELATO DE CASO

Um canino, macho, com sete anos de idade, sem raça definida, foi atendido com histórico de um tumor no focinho com tempo de evolução de quatro semanas. Foram relatados traumas locais constantes, prurido intenso, epistaxe, tosse, esternutação e hiporexia. Após o aparecimento da alteração, os olhos tornaram-se opacos e o cão apresentou redução na acuidade visual.

Ao exame físico, o animal apresentava estado nutricional magro, hipertermia, mucosas hipocoradas e pelos opacos. Ocorria aumento de volume em toda região nasal dorsal e lateral, bilateralmente, e na área infraorbital direita, com provável relação com processo proliferativo no interior da cavidade nasal. A alteração conferia deformidade facial. A pele adjacente às zonas acometidas encontrava-se ulcerada, com presença de fístulas e drenagem de exsudato pio-sanguinolento e formação de crostas hemorrágicas (Figura 1A). Na cavidade oral verificou-se aumento de volume focal na mucosa gengival da maxila direita, relacionada aos dentes canino e pré-molar. A formação exibia-se firme, séssil, aderida a planos profundos, superfície íntegra, cianótica e neovascularizada (Figura 1B).

No terço caudal do palato duro, detectou-se ainda um tumor de superfície íntegra e lisa, sem exsudação, com preservação das cristas palatinas, sem fístulas oro-nasais. Também ocorria dor local à manipulação, dispneia inspiratória, estridores respiratórios, com eliminação de coágulos intranasais. A avaliação oftálmica constatou, bilateralmente, hiperemia conjuntival, congestão episcleral, presença de sangue na câmara ocular anterior (hifema) e de precipitados ceráticos (Figura 2A), além de edema de córnea (Figura 2B). A palpação digital dos globos oculares sugeriu redução da pressão intraocular. Diante dos achados, caracterizou-se um quadro de uveíte anterior. No olho direito observou-se catarata madura (Figura 2C), correspondendo a uma possível complicação da inflamação da túnica vascular ocular. Não foram observadas tumorações em outras regiões anatômicas inspecionadas.

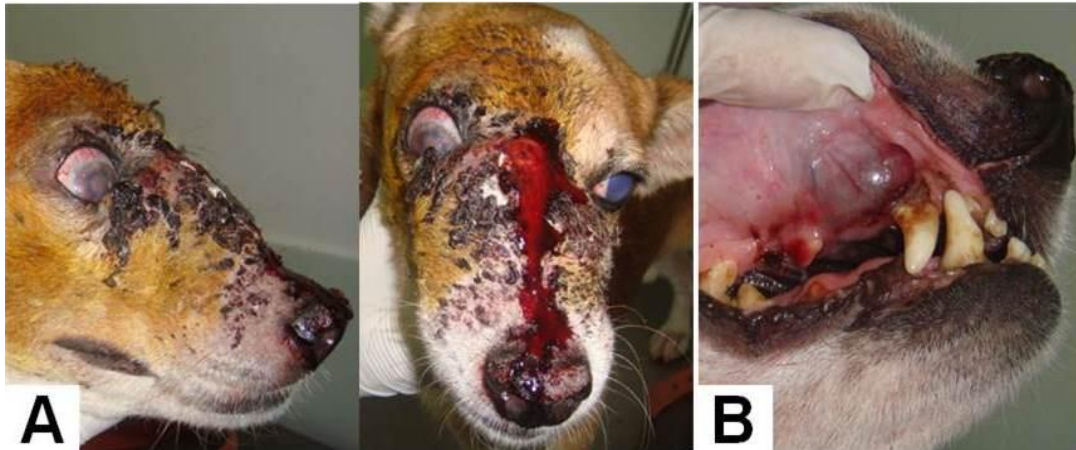


Figura 1. Apresentação clínica do canino. A: aumento de volume em região nasal e infraorbital, com ulceração e exsudação. B: aumento de volume gengival na maxila direita.

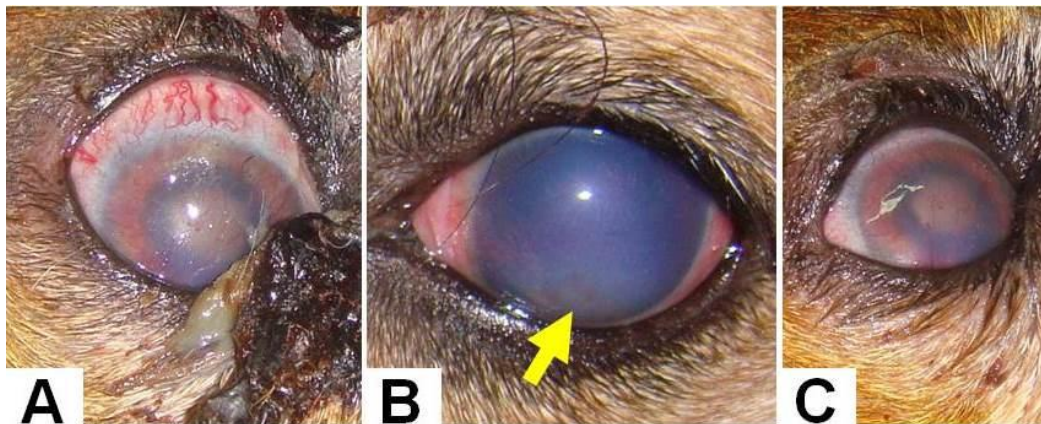


Figura 2. Alterações oculares do animal evidenciando. A: congestão de vasos episclerais e precipitados ceráticos. B: edema de córnea com evidência de hifema (seta). C: catarata madura.

Como exames complementares foram solicitados hemograma completo, dosagem sanguínea de ureia, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e proteínas totais, além de citologia de linfonodos e da tumoração nasal.

Os achados hematológicos incluíram anemia normocrômica-normocítica, discreta leucocitose por

neutrofilia madura e monocitose. A bioquímica sérica não evidenciou alterações dignas de nota. A avaliação citológica dos gânglios linfáticos evidenciou a presença de formas amastigotas de *Leishmania* spp., enquanto a citologia da tumoração nasal exibiu padrão morfológico indicativo de linfoma (Figura 3).

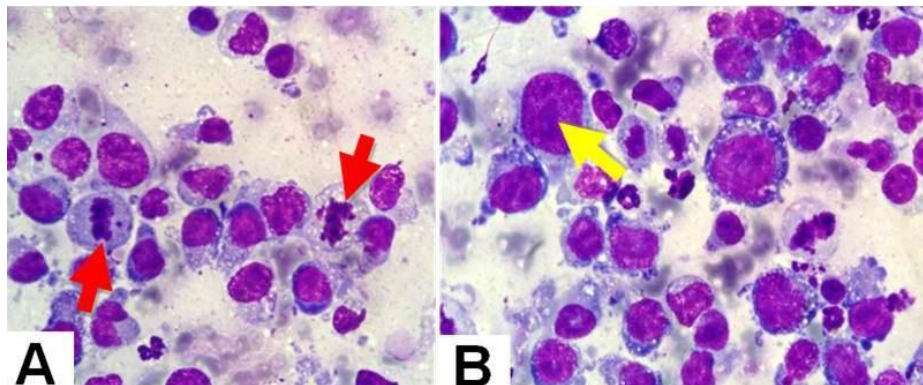


Figura 3. Citologia de tumoração nasal. A: numerosas células redondas com citoplasma basofílico contendo diversos microvacúolos, além de figuras de mitose (setas vermelhas). B: anisocitose e anisocariose acentuadas e múltiplos nucléolos evidentes (seta amarela).

Em virtude da presença de formas amastigotas de *Leishmania* spp. no exame parasitológico do linfonodo, além da extensão e gravidade do processo tumoral nasal, o tutor do animal optou pela eutanásia e autorizou o encaminhamento do mesmo para realização de necropsia.

Os achados necroscópicos incluíram a presença de tumor em toda a extensão das cavidades nasais, ocasionando completa obliteração luminal e perda total dos ossos endoturbinados e conchas nasais. A proliferação era macia, friável, lobulada e hemorrágica (Figura 4A). Havia lise do septo e osso

nasais, além de compressão da lâmina crivosa, sem sinais de destruição desta ou infiltração para o sistema nervoso central (SNC). Observou-se ainda, invasão tumoral para o osso palatino, causando proeminência para o interior da cavidade oral, porém inexistindo comunicação oronasal. Os seios frontais exibiam-se totalmente preenchidos por exsudato mucoso, caracterizado por um líquido viscoso, espesso e hemorrágico, indicativo de sinusite catarral (Figura 4B). Foram coletados fragmentos do tumor nasal, fígado, pulmão, globo ocular e cérebro, os quais foram encaminhados para análise histopatológica.

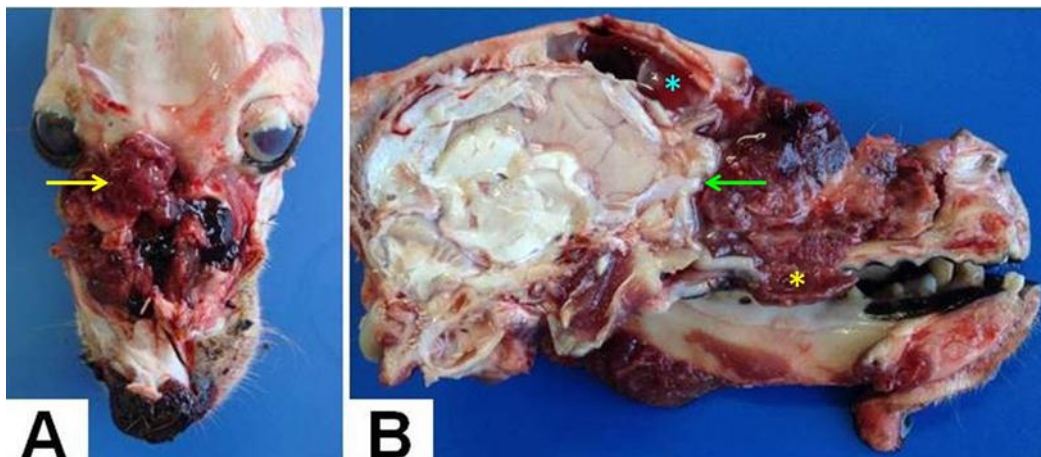


Figura 4. Achados de necropsia. A: apresentação macroscópica da tumoração intranasal (seta amarela) após remoção do tecido ósseo. B: secção sagital do crânio, demonstrando compressão da lâmina crivosa (seta verde) sem infiltração para o SNC, invasão tumoral para o osso palatino (asterisco amarelo) e seios frontais preenchidos por exsudato (asterisco azul).

A análise histopatológica do tecido intranasal revelou presença de proliferação neoplásica, sem presença de epitélio ou outra estrutura que permita assegurar sua origem, composta por células redondas, semelhantes a células linfoides com características linfoblásticas, de grande tamanho e não clivadas. No fígado observaram-se células neoplásicas nos espaços porta e em sinusóides e luz de vasos. No pulmão existiam extensas áreas de atelectasia e severa hipertrofia da musculatura em bronquíolos respiratórios, alterações sugestivas de doença respiratória obstrutiva crônica. No bulbo ocular, as células neoplásicas atingiam íris, corpo ciliar e esclera subjacente. Havia extensa e intensa invasão do nervo óptico pelas células neoplásicas. Existia ainda aderência da lente na íris (sinéquia posterior), degeneração lenticular, ruptura da cápsula lenticular e hemorragia na câmara anterior, câmara posterior e segmento posterior. O tecido cerebral não apresentava alterações patológicas. Diante dos achados microscópicos, a histopatologia sugeriu tratar-se de linfoma de células grandes, entretanto, foi recomendada a realização de análise imunoistoquímica para confirmação diagnóstica e

imunofenotipagem. Nesse sentido, foram submetidas amostras para estudo imunoistoquímico (Tabela 1).

O perfil imunoistoquímico estudado descartou linhagem linfóide T ou B, tendo como diagnóstico final um linfoma de células *Natural Killer* (NK).

DISCUSSÃO

De todos os tumores diagnosticados na espécie canina, as neoplasias hematopoiéticas representam cerca de 8 a 9% dos casos de neoplasias malignas (Rosenthal, 2001), estando o linfoma representado em 90% dos casos de tumores hematopoiéticos caninos (Moreno & Bracarense, 2006). Já em relação aos tumores da cavidade nasal e seios paranasais, estes são estimados como em torno de 1% de todas as neoplasias caninas, sendo que 80% deles são malignos, dos quais aproximadamente 2/3 são carcinomas e 1/3 sarcomas (Turek & Lana, 2007). Estes dados demonstraram a raridade de ocorrência do linfoma de localização intranasal em cães, a exemplo do animal descrito neste caso.

Tabela 1. Painel imunistoquímico. Os resultados individuais para os marcadores utilizados estão sumarizados na tabela abaixo.

Anticorpos	Clone	Resultado
CD3: receptor de linfócitos T canino cadeia épsilon	CD3-12	Negativo
CD20: marcador de linhagem linfóide B, persistindo em alguns plasmócitos	Policlonal	Negativo
PAX-5: proteína ativadora específica de célula B	24/PAX-5	Negativo
Ki67: antígeno de proliferação celular	MIB-1	Positividade em aproximadamente 80% das células neoplásicas
CD45RA: antígeno de linhagem B e T naive	CA21.4B3	Positividade esparsa nas células neoplásicas
Lisozima: marcador de granulócitos, histiócitos e leucemias mieloides	Policlonal	Positividade esparsa nas células neoplásicas
HLA-DR: complexo principal de histocompatibilidade MHC II	TAL.1B5	Positividade focal e esparsa nas células neoplásicas

Embora os tumores de origem em cavidade nasal sejam lentos para iniciar metástase, eles são localmente invasivos, e, na ausência de tratamento apropriado, a eutanásia é geralmente necessária após alguns meses do início da apresentação clínica devido à progressão da doença local (Wilson & Dungworth, 2002). Tal circunstância foi compatível no paciente em discussão.

Alguns relatos em seres humanos (Kumar et al., 2011) associam a infecção por espécies de *Leishmania* spp. a doenças primárias imunossupressoras, incluindo neoplasias como o linfoma, tendo em vista que o estabelecimento e a gravidade da infecção pelo protozoário dependem da resposta imunológica do hospedeiro acometido (Nogueira & Ribeiro, 2015). No relato em questão, o fato de o canino apresentar linfoma intranasal possivelmente o tornou susceptível a infecção pela leishmaniose em virtude da imunossupressão induzida pela malignidade neoplásica.

O linfoma acomete cães de todas as faixas etárias, entretanto, aqueles de meia idade (com média de seis e sete anos), são mais bem representados em estudos epidemiológicos (Couto, 2015). Dado compatível com a idade do paciente em discussão, que possuía sete anos de idade.

Embora a maioria dos autores não relacione predileção sexual ao linfoma canino (Couto, 2015), um estudo (Villamil et al., 2009) observou que fêmeas intactas apresentaram um risco significativamente menor de desenvolver a neoplasia, sob a hipótese de que os estrogênios endógenos possuem papel protetor contra a

proliferação maligna das células que originam o linfoma, o que leva a crer que machos possam ser mais suscetíveis à doença. Esta informação é corroborada por resultados de estudos retrospectivos brasileiros com linfoma (Moreno & Bracarense, 2007). Como o paciente em evidência era do sexo masculino, a ausência de concentrações de estrogênios poderia ter culminado na suscetibilidade deste animal à neoplasia.

As raças Boxer, Basset Hound, Rottweiler, Cocker Spaniel, São Bernardo, Scottish Terrier, Airedale Terrier, Bulldog Inglês e Golden Retriever, apresentam maior risco para o desenvolvimento de linfoma, sugerindo a existência de um componente genético associado (Couto, 2015). Entretanto, o canino relatado não possuía raça definida, o que diminuiu as chances de uma etiologia genética como observada em cães de raça pura.

Os sinais clínicos exibidos no momento do atendimento clínico dependem da localização do linfoma e de seu grau de invasão tecidual (Dhaliwal et al., 2003). O animal em discussão apresentava sintomatologia que estava de acordo com os dados da literatura, exceto pela ausência de sinais neurológicos, também descritos em tumores de cavidade nasal devido à destruição da lâmina crivosa e invasão da caixa craniana (Turek & Lana, 2007).

No que concerne às alterações hematológicas, a presença de anemia normocrômica-normocítica foi condizente com as descrições literárias, as quais relatam a ocorrência desta síndrome paraneoplásica em 1/3 dos cães em estágio crônico do linfoma

(Gavazza et al., 2009). Além disso, a leucocitose por neutrofilia, observada no paciente estudado, também é descrita em cerca de 25 a 40% dos cães com a neoplasia (Ettinger, 2003).

A mensuração do cálcio sérico ionizado não foi realizada, todavia, é sabido que a hipercalemia é uma síndrome comum em cães com linfoma e a sua presença está frequentemente associada à poliúria, polidipsia, vômito, depressão e arritmias cardíacas (Withrow et al., 2013). Nenhum desses sinais foi observado no animal descrito, o que, entretanto, não exclui a possibilidade da presença desta alteração eletrolítica em menor magnitude. Os achados observados na análise citológica foram compatíveis com as descrições de Raskin (2011), para a caracterização citopatológica de linfoma na espécie em discussão.

Os achados necroscópicos variam de acordo com a localização anatômica do linfoma. Nos animais, as massas tumorais são encontradas em locais específicos do sistema linfático ou podem estar restritas a um único órgão. Não obstante, relatam-se comumente alterações em outros órgãos como linfonodos, fígado e baço de cães com linfoma maligno (Lane et al., 2012). Esta última situação foi similar com o canino deste relato em virtude da extensão local da neoplasia nasal para a cavidade oral e os globos oculares (o que justificou clinicamente o processo inflamatório da túnica vascular ocular e microscopicamente o envolvimento das câmaras anterior, posterior e vítrea), além do acometimento hepático. Assim como no indivíduo em questão, a observação, durante a necropsia, da presença de massa tumoral em cavidade nasal promovendo osteólise, também foi descrita em um cão com linfoma de células T intranasal associado a sinais respiratórios (Kaldrymidou et al., 2000), e segundo os autores, é considerada uma rara apresentação anatômica da neoplasia.

Para a avaliação histopatológica do linfoma canino é preferível à realização de biópsia de tecidos injuriados por prover informações correlatas à arquitetura do processo neoplásico e seus vínculos com tecidos adjacentes, identificando os tipos celulares envolvidos no processo patológico e as variações de diferenciação celular (Cowell et al., 2003). De acordo com a classificação Working Formulation, o linfoma canino pode ser disposto histopatologicamente em distintos graus de malignidade, como baixo, intermediário e alto, conforme apresentação de determinadas características morfológicas. A maioria dos linfomas nasais apresenta um grau de malignidade de intermediário a alto (Withrow et al., 2013). O linfoma do canino relatado foi considerado como de grau alto, pois apresentava células linfoides com

características linfoblásticas, de grande tamanho e não clivadas, onde tais aspectos estabelecem um pior prognóstico e menor tempo de sobrevivência (Teixeira, 2008). Dentre os achados histopatológicos, observou-se ainda no animal em evidência, alterações compatíveis com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a qual pode ser caracterizada por uma limitação crônica e progressiva do fluxo aéreo para as vias respiratórias inferiores, acarretando sinais como tosse e dispnéia (Gold, 2001). A DPOC é insidiosa e os pacientes que padecem de tal enfermidade não podem realizar uma oxigenação e perfusão adequada, desenvolvendo uma hipoxemia crônica (Vadillo, 2007). No caso em questão, a moléstia pulmonar foi secundária a obstrução mecânica da massa tumoral na cavidade nasal.

Apesar de a análise citológica ser suficiente para o diagnóstico de linfoma em aproximadamente 90% dos cães (Couto, 2015), a caracterização de marcadores fenotípicos em distúrbios linfoproliferativos caninos auxilia na classificação mais acurada da doença, predizendo o desfecho clínico de cada caso (Williams et al., 2008). Por meio do estudo imunistoquímico é possível classificar o linfoma de origem em células B ou células T (Ettinger, 2003).

A maioria dos linfomas (cerca de 60% a 80%) é classificada por imunofenotipagem como sendo de células B, os quais apresentam melhor taxa de resposta à quimioterapia quando comparados aos linfomas de células T (Withrow et al., 2013). Quando não se identifica o linfoma como sendo de células B ou T, alguns autores o classificam como sendo de células nulas (*null cells*), considerado raro e pobremente caracterizado devido à ausência do imunomarcador CD56 canino para se identificar os linfomas NK (Ponce et al., 2010).

Em um estudo morfológico com 608 casos de linfoma canino, Ponce et al. (2010) observaram 388 casos (63,8%) como sendo linfomas do tipo B (CD3-, CD79a+), 215 casos (35,4%) foram identificados como linfomas do tipo T (CD3+, CD79a-), enquanto apenas cinco casos (0,8%) foram classificados como linfomas de células nulas (CD3-, CD79a-). No animal em discussão a classe imunofenotípica do linfoma não pôde ser definida em B ou T, direcionando o diagnóstico para linfoma de células NK. As neoplasias de origem em células NK são consideradas por exclusão, além da análise de outros parâmetros como as características morfológicas das células e o índice mitótico Ki-67, sendo raramente identificadas em medicina veterinária (Ponce et al., 2010; Raskin, 2011). Recentemente, um caso de linfoma com provável origem em células NK foi diagnosticado em um cão (Lane et al., 2012). As citações acima corroboram o

caráter insólito do caso descrito no que diz respeito a um linfoma de localização intranasal e com origem em células NK.

Entre os principais diagnósticos diferenciais em casos de neoplasias nasais caninas devem ser considerados o linfoma, o adenocarcinoma, o fibrossarcoma, o carcinoma de células escamosas e o tumor venéreo transmissível (extragenital primário ou metastático), sendo que todas essas formações neoplásicas incitam o surgimento de sinais como descarga óculo-nasal, epistaxe, espirros, estertores, dispnéia e deformidade facial (Toledo et al., 2004). A referida sintomatologia era evidente no paciente em questão no momento do atendimento clínico, tendo sido essenciais os exames complementares de citologia, histopatologia e imunoistoquímica para a obtenção do diagnóstico definitivo.

CONCLUSÕES

O linfoma no interior da cavidade nasal de cães é considerado raro, e deste modo, muitas vezes é negligenciado no diagnóstico diferencial das enfermidades intranasais, retardando uma detecção precoce e reduzindo as chances de resposta terapêutica. Deve-se considerar a hipótese de linfoma intranasal em animais com sinais respiratórios crônicos e com aumento de volume promovendo deformidade facial. Além disso, é de considerável importância a realização do ensaio imunoistoquímico, pois equivale a uma valiosa ferramenta diagnóstica para a determinação do tratamento e prognóstico dos pacientes com linfoma.

REFERÊNCIAS

- COFFEE, L. L.; CASEY, J.W.; BOWSER, P. R. Pathology of tumors in fish associated with retroviruses: a review. **Veterinary Pathology**, v.50, n.3, p.390-403, 2013.
- COUTO, C. G. LINFOMA NO CÃO E NO GATO. IN: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p.1176-1188.
- COWELL, R. L.; DORSEY, K. E.; MEINKOTH, J. M. Lymph node cytology. **The Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v.33, n.1, p.47-67, 2003.
- DHALIWAL, R. S.; KITCHELL, B. E.; MESSICK, J. B. Canine lymphosarcoma: clinical features. **Compendium**, v.25, n.8, p.572-580, 2003.
- DICKINSON, R. M. Canine lymphosarcoma: overcoming diagnostic obstacles and introduction to the latest diagnostic techniques. **The Canadian Veterinary Journal**, v.49, n.3, p.305-308, 2008.
- ETTINGER, S. N. Principles of treatment for canine lymphoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, n.2, p.92-97, 2003.
- GAVAZZA, A.; SACCHINI, F.; LUBAS, G.; GUGLIUCCI, B.; VALORI, E. Clinical, laboratory, diagnostic and prognostic aspects of canine lymphoma: a retrospective study. **Comparative Clinical Pathology**, v.18, n.3, p.291-299, 2009.
- GOLD - Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.163, p.1256-1276, 2001.
- HENRY, C.J.; HIGGINBOTHAM, M.L. **Cancer management in small animal practice**. Maryland Heights: Elsevier, 2010. 403 p.
- KALDRYMIDOU, E.; PAPAIOANNOU, N.; POUTAHIDIS, T.; KARAYANNOPOULOU, M.; GRUYS, E.; TOLIOU, T.; TSANGARIS, T. Malignant lymphoma in nasal cavity and paranasal sinuses of a dog. **Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine**, v. 47, n. 8, p.457-62, 2000.
- KUMAR, R.; DAGA, M. K.; KAMBLE, N. L.; SOTHWAL, A.; SINGH, T.; NAYAK, H. K.; RAIZADA, N. Rare association of visceral leishmaniasis with Hodgkin's disease: A case report. **Infectious Agents and Cancer**, v.6, n.17, p.1-3, 2011.
- LANE, L. V.; ALLISON, R. W.; RIZZI, T. R.; STERN, A. W.; SNIDER, T. A.; MOORE, P. F.; VERNAU, W. Canine intravascular lymphoma with overt leukemia. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 41, n.1, p.84-91, 2012.
- MORENO, K.; BRACARENSE, A. P. F. R. L. Linfoma canino: revisão de literatura. **Clínica Veterinária**, v. 62, p. 56-60, 2006.
- MORENO, K.; BRACARENSE, A. P. F. R. L. Estudo retrospectivo de linfoma canino no período de 1990 - 2004 na região norte do Paraná. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 44, p. 46-52, 2007.
- NOGUEIRA, F. S.; RIBEIRO, V. M. Leishmaniose visceral. In: Jericó, M. M.; Andrade Neto, J. P.; Kogika, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p.718-733.
- PEREIRA, F. M.; FERREIRA, E.; LEITÃO, D. R. A.; CASSALI, G. D. Double-staining immunohistochemistry of canine mammary neoplasms. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.58, n.4, p.681-684, 2006.
- PONCE, F.; MARCHAL, T.; MAGNOL, J. P.; TURINELLI, V.; LEDIEU, D.; BONNEFONT, C.; PASTOR, M.; DELIGNETTE, M. L.; FOURNEL-FLEURY, C. A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. **Veterinary Pathology**, v.47, n.3, p.414-433, 2010.
- RASKIN, R. E. Sistema linfoide. In: Raskin, R. E.; Meyer, D. J. **Citologia clínica de cães e gatos: atlas colorido e guia de interpretação**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, p. 77-122.
- ROSENTHAL, R. C. Lymphoma in dogs. In:____. **Veterinary oncology secrets**. 1th ed. Philadelphia: Hanley & Belfus. 2001. p.179-185.
- TEIXEIRA, T. S. **Imunofenotipagem: ferramenta prognóstica para linfoma em cães e gatos**. Monografia (Pós-Graduação em Patologia Clínica) – Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro, 2008. 45f.
- TOLEDO, F.; SILVA, M. F. A.; BITTENCOURT, R.; PIZA, E. T.; MAGALHÃES, A. M. Contribuição da rinoscopia posterior com biópsia assistida no diagnóstico de neoplasias nasais de 31 cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.41, p.182-183, 2004.

TUREK, M. M.; LANA, S. E. CANINE NASOSINAL TUMORS. IN: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (Eds). **Small Animal Clinical Oncology**. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007. p.525–539.

VADILLO, A. C. Doenças pulmonares obstrutivas crônicas do cão e do gato. In: ALONSO, J. A. M. **Enfermidades respiratórias em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2007. p. 121-125.

VAIL, D. M. Canine lymphoma and lymphoid leukemias/Feline lymphoma and leukemia. In: Withrow, S. J.; Vail, D. M.; Page, R. L. **Withrow & MacEwen's – Small animal clinical oncology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2013. p. 608-650.

VILLAMIL, J. A.; HENRY, C. J.; HAHN, A. W.; BRYAN, J. N.; TYLER, J. W.; CALDWELL, C. W. Hormonal and sex impact on the epidemiology of canine lymphoma. **Journal of Cancer Epidemiology**, v. 2009, p.1-7, 2009.

WILLIAMS, M. J.; AVERY, A. C.; LANA, S. E.; HILLERS, K. R.; BACHAND, A. M.; AVERY, P. R. Canine lymphoproliferative disease characterized by lymphocytosis: immunophenotypic markers of prognosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, p.596–601, 2008.

WILSON, D. W.; DUNGWORTH, D. L. Tumors of the respiratory tract. In: Meuten, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2002. p.365-373.

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. **Withrow & MacEwen's – Small animal clinical oncology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2013. 750 p.