

DIAGNÓSTICO TERAPÊUTICO DE NEOPLASIA DE PLASMÓCITOS — RELATO DE CASO

Bárbara Nicole Bicudo de Oliveira, Isabelle Ferreira

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, barbaranicole01@gmail.com, iferreira@univap.br

Resumo

Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de mieloma múltiplo em uma cadela de 7 anos, destacando o uso da pulsoterapia com o quimioterápico melfalano e os recursos recorridos para a obtenção de um diagnóstico preciso, o qual levou a paciente a exceder a expectativa de sobrevida descrita na literatura. Foram utilizados artigos, trabalhos e livros entre o período de 2010 a 2023 em inglês e português direcionados ao tema. O diagnóstico foi confirmado por exames complementares, como tomografia e hemograma, revelando intensa lise óssea, metástase vertebral e hiperglobulinemia. Os resultados obtidos evidenciam melhora progressiva após tratamento, com tempo de sobrevida superior ao encontrado em literatura, chegando a 1800 dias. Conclui-se que a abordagem terapêutica, foi eficaz, destacando a importância do manejo clínico adequado e contínuo para o controle da doença e melhora na qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Neoplasia. Mieloma múltiplo. Plasmocitoma. Plasmócito. Melfalano.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde. Medicina Veterinária.

Introdução

A etimologia de neoplasia significa “novo crescimento”, onde um conjunto de células normais sofrem alterações genéticas irreversíveis de forma que o organismo por meio dos seus mecanismos naturais torna-se limitado quanto ao seu controle (Kusewitt; Rush, 2018). Tumores benignos e malignos são distinguidos com base em uma série de características anatômicas e histológicas como o grau de diferenciação celular/anaplasia, taxa de crescimento, pleomorfismo (variação de tamanho e forma), morfologia nuclear, número de mitoses, perda de polaridade, invasão local, metástase (Cotran; Kumar; Robbins, 2016). De acordo com Cotran, Kumar e Robbins (2016), uma coletânea de fatores como hereditariedade ligada a algum gene supressor de tumor, fatores ambientais ou condições predisponentes adquiridas estão ligados ao surgimento de uma neoplasia.

Conforme a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para neoplasias hematopoiéticas e linfoides, a neoplasia de plasmócitos é categorizada em três formas: plasmocitoma extramedular (PEM), plasmocitoma ósseo solitário (POS) e mieloma múltiplo (MM) (Vardiman, 2010) e em cães esta classificação é igualmente utilizada (Cursino *et al.*, 2018). Segundo Daleck e De Nardi (2016), os plasmocitomas solitários são tumores advindos de plasmócitos malignos, estes que podem se desenvolver nos ossos ou tecidos moles, classificados em plasmocitomas ósseos solitários ou plasmocitomas extramedulares — salientando que a maioria dos plasmocitomas ósseos se transforma em mielomas múltiplos, acometendo animais entre 9 a 10 anos em média, predominantemente cães de porte médio e supostamente na maioria dos casos a raça Pastor Alemão (Vail, 2020; Abreu *et al.*, 2016). O diagnóstico deve ser realizado mediante sinais e sintomas que o paciente esta apresentando, utilizando como exames diagnósticos a associação de um ou mais exames, como o histopatológico, eletroforese de proteínas sérica ou urinária, mielograma e imuno-histoquímica (Daleck; De Nardi, 2016; Jark; Rodrigues, 2022). O prognóstico destas neoplasias depende da conduta clínica profissional como a associação de excisão cirúrgica com a quimioterapia, no qual o tempo de sobrevida torna-se relativamente longo geralmente com estimativa de vida com média de 540 a 930 dias de sobrevida — para o mieloma múltiplo (Daleck; De Nardi, 2016; Jark; Rodrigues, 2022; Vail, 2020).

De acordo com Abreu *et al.*, (2016), o mieloma múltiplo é uma neoplasia caracterizada pela proliferação descontrolada de plasmócitos, onde se observa a síntese de um único tipo específico de imunoglobulina, denominada de proteína M/componente ou fragmentos de imunoglobulinas (Carrera *et al.*, 2022; Daleck; De Nardi, 2016; Harris *et al.*, 2018), onde as imunoglobulinas relatadas em cães com

mieloma foram IgA, IgG e IgM (Fernández; Chon, 2018; Moore *et al.*, 2020). Nos animais, o mieloma múltiplo representa 1% de todos os tumores malignos, apenas 8% das neoplasias hematopoiéticas e ainda 3,6% dos tumores primários e secundários que afetam os ossos em cães (Vail, 2020). O autor Vail (2020) salienta que a etiologia é desconhecida, contudo, predisposições genéticas, aberrações moleculares, infecções virais, estimulação imunológica crônica e exposição a agentes cancerígenos foram sugeridos como fatores contribuintes. Nos casos onde há o comprometimento do corpo vertebral, faz-se necessário o uso de métodos diagnósticos como o exame histopatológico e eletroforese sérica ou urinária. O exame histopatológico pode tornar-se dificultoso, uma vez que ambos envolvem a proliferação de plasmócitos, onde o plasmocitoma ósseo solitário é a forma localizada da doença de forma não secretora — na maioria das vezes —, e o mieloma múltiplo tem como característica a proliferação de plasmócitos na medula óssea com secreção concomitante de imunoglobulinas (Barroco-Neto *et al.*, 2017). O uso da eletroforese de proteínas fará a análise das proporções das globulinas que estão alteradas, onde a eletroforese de proteína urinária evidenciará um pico monoclonal indicando a presença de proteínas de Bence-Jones, enquanto a eletroforese de proteína sérica indicará hiperglobulinemia monoclonal (mais frequente) ou biclonal (Jark; Rodrigues, 2022; Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Dentre as possíveis alterações encontradas nos exames de um paciente com mieloma múltiplo, Jark e Rodrigues (2022) ressaltam como critérios diagnósticos o aumento de 20% de plasmócitos na medula óssea com ou sem atipia, aumento de IgA ou IgG (Imunofixação), presença de osteopenia difusa ou lesões líticas em “*punched out*” com possibilidade de fratura patológica (radiografia ou tomografia computadorizada óssea), citopenias (anemia, trombocitopenia, neutropenia) presentes no hemograma, aumento de proteína total com hiperglobulinemia e hipoalbuminemia (Proteinograma), hipercalcemia (dosagem de cálcio ionizado), aumento no tempo de coagulação, aumento do tempo de protrombina (TP) e aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) são as alterações encontradas no perfil de coagulação. Como diagnóstico definitivo de mieloma múltiplo, Jark e Rodrigues (2022) cita que é necessário se basear na constatação de pelo menos dois dos critérios a seguir: Gamopatia Monoclonal, evidência radiográfica de lesões osteolíticas, proteinúria de Bence Jones, mais de 25% de plasmócitos neoplásicos na medula óssea.

Encontra-se como principal objetivo a necessidade de que o médico veterinário reconheça os principais sinais e sintomas da doença, assim como saber realizar o diagnóstico através dos meios que são possíveis e garantir uma melhor sobrevida seguindo os critérios do bem-estar animal.

Metodologia

O presente trabalho apresenta um relato de caso e revisão bibliográfica referentes o tema “Diagnóstico terapêutico de neoplasia de Plasmócitos — Relato de caso”, onde foram retirados artigos do Google acadêmico, PubVet, PubMed, SCIELO, além da consulta a livros propriamente direcionados ao tema. Para a realização deste trabalho o tutor assinou o Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e não houve necessidade da submissão ao CEUA. Como critério de inclusão foram selecionados artigos e trabalhos entre o período de 2010 a 2023, que tivessem ênfase em mieloma múltiplo e plasmocitoma ósseo solitário em cães, nos idiomas de português e inglês.

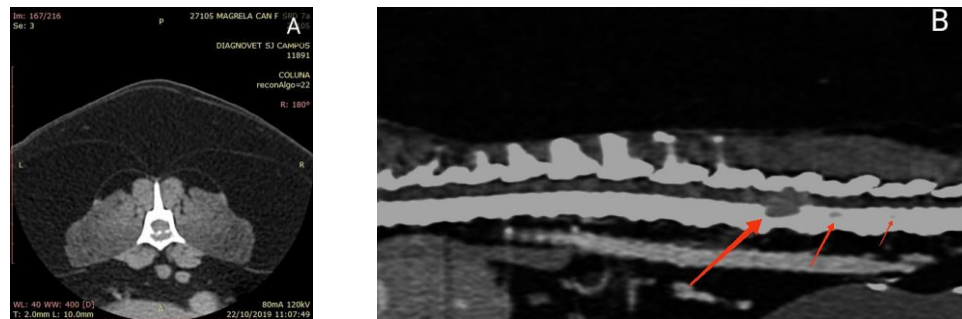
Resultados

Foi encaminhada para a clínica veterinária Sassaki no dia 17 de outubro de 2019, uma fêmea canina, castrada, 7 anos, com histórico de ter tido quadro álgico (vocalização) que inicialmente respondeu bem com Meloxicam durante 5 dias, e cerca de 12 dias depois apresentou paraplegia súbita após ser pega no colo. No exame físico apresentou estado mental normal, sem alterações vitais, já no exame neurológico apresentava paraplegia, presença de reflexo flexor, patelar e dor profunda em região lombar. Foi realizado exames complementares como a tomografia, hemograma e bioquímico.

A tomografia foi realizada no dia 22 de outubro, na Diagnovet (Centro Diagnósticos e Especialidades), antes do exame tomográfico foi realizado um eletrocardiograma que não apresentou alterações. O laudo apresentou intensa lise óssea de L4, com perda da definição dos limites ósseos ventral do canal vertebral, causando deslocamento contralateral e compressão medular, e metástase vertebral em L5/L6 (figura 1). No hemograma realizado no dia 17 de outubro as principais alterações foram reticulose sem anemia (163,4 K/ μ L), índices baixos de Volume Corpuscular Médio (59,3 fL) e

Hemoglobina Corpuscular Média (20,4 pg), linfopenia (0,09 K/ μ L), hiperglobulinemia (5,3 g/dL) e aumento do Volume Plaquetário Médio (17,2 fL).

Figura 1: Imagem de tomografia contrastada (A) realizada no dia 22 de outubro de 2019 na clínica Diagnovet, onde se observa intensa lise óssea de corpo vertebral de L4. Imagem de reconstrução tomográfica contrastada, onde se observa intensa lise em corpo vertebral de L4 e metástase de L5 e L6.

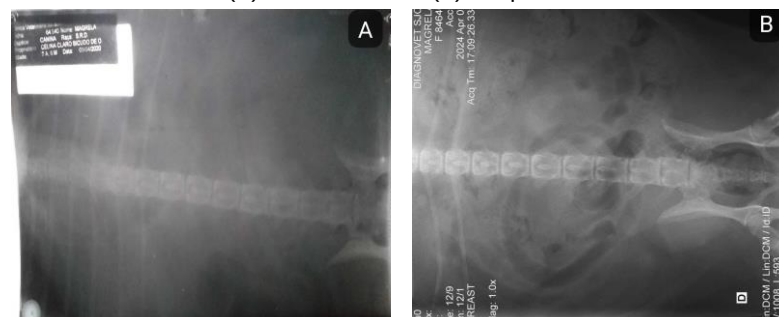


Fonte: Tutor da cadela (2024).

O animal teve como principal suspeita o mieloma múltiplo, cuja prescrição de tratamento foi a pulsoterapia com o quimioterápico Melfalano (Alkeran ©) na dose de 5 mg/SID por via oral durante 5 dias seguidos e após a cada 21 dias sem associação com a prednisolona, e Cloridrato de Tramadol para tratamento da dor na dose de 40 mg/BID. Após um mês de início do quimioterápico o animal começou o uso de Alendronato de sódio na dose de 10 mg/SID por via oral.

O tratamento foi iniciado no dia 26 de outubro, e depois de 5 dias de tratamento iniciado a paciente apresentou paresia deambulatoria e melhora progressiva nos dias seguintes. Realizou novo hemograma no dia 2 de novembro, neste foi encontrado diminuição da hemoglobina (12,9 g/dL), reticulose (141,2 K/ μ L), aumento do Volume Plaquetário Médio (17,1 fL) e linfopenia (0,40 K/ μ L). No dia 30 de dezembro de 2019, as seguintes alterações foram observadas: linfopenia (0,44 K/ μ L), trombocitopenia (57 K/ μ L), aumento do Volume Plaquetário Médio (19,6 fL) e hiperglobulinemia (5,8 g/dL). Já há dois meses realizando o tratamento medicamentoso, não havia sinais e sintomas de dor ou paresia. No exame radiográfico, realizado no dia 9 de abril de 2020, não foram encontrados sinais de lise óssea no corpo vertebral (figura 2-A). Fez uso do quimioterápico até junho de 2020. No dia 1 de abril de 2024, a fim de acompanhar as metástases pulmonares — devido à nova neoplasia — e certificar-se que não havia mais a presença de lise óssea no corpo vertebral, uma nova radiografia foi realizada (figura 2-B).

Figura 2: Imagens radiográficas comparativas de coluna lombar sem sinais de lise óssea realizadas em abril de 2020 (A) e abril de 2024 (B), respectivamente.



Fonte: Tutor da cadela (2024).

O animal tem histórico de múltiplas neoplasias, sendo elas: fibroma odontogênico periférico (2017), mieloma múltiplo (2019), plasmocitoma cutâneo (2020), mastocitoma oral (2021), lipomas (2022), neoplasia não identificada com metástases em pulmões (2023), plasmocitoma cutâneo (2023) e plasmocitoma subcutâneo (2024). Ademais, a paciente apresenta obesidade, contato com tutores fumantes, sedentarismo e alimentação desequilibrada.

Discussão

As neoplasias de plasmócitos são caracterizadas como um descontrole na proliferação de plasmócitos (Abreu *et al.*, 2016; Daleck; De Nardi, 2016), onde o plasmocitoma ósseo solitário e o mieloma múltiplo podem se manifestar no esqueleto axial ou apendicular (Vail, 2020) em forma de lesões líticas circulares em “*punched out*” (Barroco-Neto *et al.*, 2017) assim como a paciente relatada neste caso. Devido ao desprovimento de exames complementares, - principalmente a eletroforese de proteínas séricas e mielograma -, além da estimativa de tempo de evolução da doença, não se pode afirmar que a neoplasia de plasmócitos se iniciou primeiramente com o mieloma múltiplo ou foi secundário ao Plasmocitoma Ósseo Solitário, todavia a maioria dos Plasmocitomas Ósseos Solitários evoluem para o mieloma múltiplo e isso pode levar de meses a anos (Barroco-Neto *et al.*, 2017; Vail, 2020).

De acordo com Abbas, Lichtman e Pillai (2019), um tumor de plasmócitos (mieloma ou plasmocitoma) é monoclonal e, dessa maneira, produz anticorpos de uma única especificidade, contudo fragmentos de imunoglobulinas também podem ser secretados, essas imunoglobulinas de cadeias leves livres podem ser identificadas na urina e filtradas sem dificuldade denominadas de proteinúria de Bence-Jones (Harris *et al.*, 2021; Moore *et al.*, 2020). A porção dessas proteínas irá depender da produção das cadeias leves livres e da filtração glomerular (Harris *et al.*, 2021). Em um estudo realizado no período de 2016 a 2020 pela Universidade do Estado do Colorado (Moore *et al.*, 2020) utilizando 16 cachorros portadores de mieloma múltiplo secretor, 11 pacientes IgA (68,75%), 3 pacientes secretam IgG (18,75%), 1 paciente secretava IgM (6,25%) e um paciente apresentou cadeia leve livre (fLC) correspondendo a 6,25%.

No referido caso clínico, embora a média de acometimento do mieloma múltiplo seja entre 8 a 10 anos (Vail, 2020; Abreu *et al.*, 2016), a faixa etária engloba animais entre 3 a 14 anos (Vail, 2020) o que se enquadra no caso abordado. A etiologia do mieloma múltiplo continua sendo desconhecida, todavia, alguns fatores foram sugeridos para o desenvolvimento desta neoplasia, entre eles pode-se citar as predisposições genéticas, aberrações moleculares, infecções virais, estimulação imunológica crônica e exposição a agentes cancerígenos (Vail, 2020). A paciente deste caso conviveu com tutores fumantes por toda a sua vida, além de outros fatores como obesidade, alimentação desequilibrada e uma predisposição genética a desenvolver neoplasias de células redondas, onde esses agentes podem ter auxiliado ao desenvolvimento desta e demais neoplasias que o animal veio e esta propensa a desenvolver. Os locais de acometimento do mieloma múltiplo mais comuns são os ossos que realizam a hematopoiese ativa como as vértebras, costelas, pelve, crânio, metáfises de ossos longos (Vail, 2020; Daleck; De Nardi, 2016). Já no Plasmocitoma Ósseo Solitário pode haver o acometimento do esqueleto axial ou apendicular (Barroco-Neto *et al.*, 2017), sendo ressaltado por Jark (2022) que quando se trata de neoplasias vertebrais os Plasmocitomas Ósseos Solitários correspondem a apenas 4% dos casos relatados. O Plasmocitoma Ósseo Solitário e o mieloma múltiplo têm em comum em seus sinais clínicos a claudicação, dor — esta justificada pela lesão osteolítica (Munhoz *et al.*, 2016) — e alterações neurológicas relacionadas ao local da lesão do tumor (Vail, 2020; Silva *et al.*, 2023) tal como compressão medular devido ao tumor. Os sinais clínicos demonstrados pela paciente como vocalização, dor e paraplegia decorrente da compressão medular condizem com o que foi encontrado na literatura.

Segundo Jark e Rodrigues (2022), os possíveis achados que podemos encontrar nos exames laboratoriais de pacientes portadores de mieloma múltiplo são as citopenias (anemia, trombocitopenia, neutropenia), hipercalcemia, aumento no tempo de coagulação, aumento do tempo de protrombina (TP) e aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), aumento da pressão arterial relacionada a síndrome da hiperviscosidade sanguínea, azotemia, diminuição da densidade urinária e proteinúria. No caso apresentado pode ser observado alterações hematológicas, alterações plaquetárias, linfopenia e metástase para vértebras adjacentes, podendo significar modificações relevantes que podem sugerir alteração na produção das linhagens celulares e preferência tecidual para vértebras adjacentes. A hiperproteinemia apresentada pela paciente poderia ser justificada pela gamopatia monoclonal (paraproteinemia) através do traçado da eletroforese em gel de agarose sérica (Munhoz *et al.*, 2016).

O tratamento do mieloma múltiplo visa o controle da proliferação exacerbada de Plasmócitos na medula óssea e as complicações secundárias relacionadas à doença, onde o quimioterápico de escolha descrito na literatura é um agente alquilante, o Melfalano, associado a Prednisolona (Fernández; Chon, 2018; Carrera *et al.*, 2022; Jark, 2022; Daleck; De Nardi, 2016). Em um estudo feito por Fernández e Chon (2018) comparando o uso do melfalano por via oral na dosagem 0,1 mg/kg/dia por 10 dias e 0,05 mg/kg/dia, e no esquema de pulso na dosagem de 7 mg/m² durante 5 dias consecutivos e depois após a cada 21 dias, obtiveram como resultado que dentre os 38 cães avaliados, os 17 cães que receberam esquemas de pulso tiveram como mediana um tempo de sobrevida global de 853 dias, enquanto o tempo de sobrevivência após remissão foi de 902 dias, em comparativa o tempo de remissão nos 21 cães que receberam a dose diária foi de 39 dias comparada ao esquema de pulso que foi de 55 dias. A paciente referida no caso relatado recebeu o esquema de pulso, onde o quimioterápico foi realizado na dose de 5 mg/kg por via oral durante 5 dias seguidos e após a cada 21 dias.

A paciente demonstra diversas características condizentes com a neoplasia de plasmócitos, entre elas pode-se citar o quanto o organismo do animal reagiu bem ao uso do Melfalano mesmo sem a associação com a prednisolona, e surpreende pelo seu tempo de sobrevida de 1800 dias, além da tendência a desenvolver tumores de células redondas, em especial, os plasmócitos. O uso do bifosfonato aminado, Alendronato de sódio teve como principais funções a inibição da maturação dos osteoclastos, assim como a supressão de sua função, indução da apoptose em linhagens de células tumorais, sendo uma droga efetiva na redução do cálcio sérico (Marques *et al.*, 2015), uma vez que esses plasmócitos mutados causam interrupção da ação fisiológica dos osteoblastos para a produção da osteocalcina, causando estímulo produtor de Interleucina 6 (IL-6), esta que estimulará os osteoclastos, resultando em lise óssea dolorosa, osteoporose e hipercalcemia (Carrera *et al.*, 2022).

Conclusão

Exames complementares, mesmo os mais simples e acessíveis como a aferição da pressão arterial, fundoscopia e urinálise, enriqueceria ainda mais os meios para chegar ao diagnóstico, uma vez que a hiperviscosidade sanguínea causada pela hiperproteinemia refletiria nos demais sistemas do organismo da paciente – assim como a hipercalcemia. Contudo, a conduta veterinária foi condizente com o fator socioeconômico do tutor na época e mesmo com poucos recursos, o diagnóstico terapêutico foi importante para o bom prognóstico da paciente. Além disso, é notável no que se refere a tempo de sobrevida mesmo quando comparamos o período curto que a paciente usou o quimioterápico, no entanto, é admirável o quão rápido o organismo do animal entrou em remissão e assim o quadro de paraplegia evoluiu para paresia e agora sem sequelas alguma. É importante ressaltar que mesmo em remissão, a paciente desenvolveu outras neoplasias que em sua maioria, de células redondas, o que demonstra que pode haver junto a fatores ambientais, alimentares e de atividade física, uma grande predisposição genética para o desenvolvimento dessas neoplasias, em especial a de plasmócitos.

Referências

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. p. 235.

ABREU, C.B. et al. Mieloma múltiplo em cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 44, p. 1-5, 2016. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/ActaScientiaeVeterinariae/article/view/84398>. Acesso em: 25 out. 2023.

BARROCO-NETO, R. et al. Plasmocitoma ósseo solitário em cães: relato de três casos. **Ars Veterinaria**, v. 33, n. 1, p. 37-43, 2017. Disponível em: <https://arsveterinaria.org.br/index.php/ars/article/view/1086#:~:text=PLASMOCITOMA%20C3%93S SEO%20SOLIT%20C3%81RIO%20EM%20C3%83ES%3A%20RELATO%20DE%20TR%20C3%84S%20CASOS,-Autores&text=A%20suspeita%20diagn%C3%B3stica%20C3%A9%20baseada,um%20dos%20principais%20diagn%C3%B3sticos%20diferenciais>. Acesso em: 15 set. 2023.

CARRERA, A. L. C. et al. Mieloma múltiplo não secretor em cão Shih Tzu: relato de caso. **Medicina Veterinária**, v. 16, n. 1, p. 34-43, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.26605/medvet-v16n1-3509>. Acesso em: 15 set. 2023.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. **Patologia:** bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 478-506, 1080-1089.

CURSINO, L. H. et al. **Compressão intradural-extramedular por plasmocitoma em cão:** relato de caso. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/23303>. Acesso em: 15 set. 2023.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2016. p.138, 220, 352, 883-892, 913-918.

FERNÁNDEZ, R.; CHON, E. Comparison of two melphalan protocols and evaluation of outcome and prognostic factors in multiple myeloma in dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 3, p. 1060-1069, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566439/>. Acesso em: 24 jan. 2024.

HARRIS, R. A. et al. Light chain myeloma and detection of free light chains in serum and urine of dogs and cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 35, n. 2, p. 1031-1040, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634914/>. Acesso em: 24 jan. 2024.

JARK, P. C.; RODRIGUES, L. C. Neoplasias hematopoiéticas em cães e gatos. 1. ed. São Paulo: MedVet, 2022. p. 14, 185-188, 586-603, 619- 627, 629-641, 747.

KUSEWITT, D. F.; RUSH, L. J. **Neoplasia e biologia tumoral:** bases da patologia em veterinária. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. p. 1023.

MARQUES, C. **Oncologia:** uma abordagem multidisciplinar. São Bento do Sul, SC: Carpe Diem, 2016. p 195-196.

MOORE, A. R. et al. Retrospective evaluation of the use of the International Myeloma Working Group response criteria in dogs with secretory multiple myeloma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 1, p. 442-450, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33215766/>. Acesso em: 24 jan. 2024.

MUNHOZ, T. D. et al. Mieloma múltiplo num cão: relato de caso. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 38, n. 3, p. 231-234, 2016. Disponível em: <https://bjvm.org.br/BJVM/article/view/111>. Acesso em: 15 set. 2023.

SILVA, Rúbia Schallenberger da et al. Plasmocitoma extramedular metastático em um canino. **Ciência Animal Brasileira**, v. 24, e-75186E, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cab/a/XtQMs6QfRcfFNwBkPDqSRg/?lang=pt#>. Acesso em: 15 set. 2023.

VAIL, D. M. Hematopoietic tumors. In: VAIL, D. M.; THAMM, D.M.; LIPTAK, J; M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 6th. ed. St. Louis, MI.: Elsevier, 2020. p. 739-752. E-book. ISBN 9780323594967. Disponível em: <https://vetbooks.ir/withrow-and-macewens-small-animal-clinical-oncology-6th-edition/>. Acesso em: 20 out. 2023.

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 interactions**, v. 184, n. 1-2, p. 16-20, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19857474/>. Acesso em: 5 nov. 2023.