

Anna Luiza Facchetti Vinhaes Assumpção

**LEUCEMIA DE MASTOCITOS, MASTOCITOSE SISTEMICA E
MASTOCITOMA EM CÃES: RELATO DE DOIS CASOS**

Monografia apresentada a Universidade Federal
de Minas Gerais como requisito parcial do Curso
de Residência Integrada em Medicina
Veterinária.

Área de concentração: Patologia Clínica
Veterinária

Tutor(a): Prof. Paulo Ricardo de Oliveira Paes

**BELO HORIZONTE
ESCOLA DE VETERINÁRIA – UFMG
2014**

A8511 Assumpção, Anna Luiza Facchetti Vinhaes, 1988-
Leucemia de mastocitos, mastocitose sistêmica e mastocitoma em cães: relato de dois casos / Anna Luiza Facchetti Vinhaes Assumpção. – 2014.

37 p. : il.

Tutor: Paulo Ricardo de Oliveira Paes

Monografia apresentada a Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial do Curso de Residência Integrada em Medicina Veterinária.

Inclui bibliografia

1. Cão – Doenças. 2. Tumores em animais. 3. Mastócitos. 4. Câncer. 5. Oncologia Veterinária. I. Paes, Paulo Ricardo de Oliveira. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III. Título.

CDD – 636.708 96

Monografia defendida e aprovada em 20 de fevereiro de 2014, pela Comissão Examinadora constituída por:

Prof. Paulo Ricardo de Oliveira Paes
Presidente

Prof.^a Fabíola de Oliveira Paes Leme

Prof.^a Roselene Ecco

Agradecimento:

Aos meus pais, Rafaela e Luiz, que sempre me deram suporte para alcançar meus sonhos e por sempre confiarem em mim.

Aos meus avós, Norma e Lourenço, meu irmão, Luiz David, e a Hilda, minha segunda mãe, por serem compreensivos comigo pelas minhas ausências e sempre darem um “jeitinho” de adaptar as comemorações num dia que eu pudesse estar presente.

Ao Arthur, por estar presente em todos os momentos deste período, fossem esses momentos de alegria ou de desespero e por aguentar todo o estresse e todas as lágrimas destes dois anos.

Aos professores Paulo e Fabiola, que me incentivaram a aprender e a gostar da Patologia Clínica, desde a graduação, e até a Residência foram o meu suporte, que além de mestres se tornaram amigos.

Aos professores Rubens, Adriane, Último e Lobão, sempre presentes no laboratório só para usar o microscópio “rapidinho”, e sempre dispostos a nos ensinar um novo exame, que não fazia parte de nossa rotina.

À Carla, pela amizade e suporte durante estes dois anos de aprendizagem e dificuldades, sempre trabalhando juntas.

À equipe do Laboratório de Patologia Clínica, Renata, Creuzinha e Joelma, que sempre estavam dispostas a nos ajudar no trabalho e também a ouvir nossos desabafos e reclamações.

À Pâmela, à Carol e ao Caxito, que estiveram sempre dispostos a nos ajudar e a tirar nossas dúvidas e acabaram se tornando grandes amigos.

À Aline Pinto e à Ana Luísa Miranda, por sempre me oferecerem um ombro amigo e compreensivo nos momentos de desabafo.

A todos os companheiros de R2, que estiveram lá nos momentos de insatisfação e também nos momentos de comemoração, tornando estes mais alegres.

Aos veterinários do Hospital Veterinário, Luiz, Antônio e Artur, por confiarem em mim, me ensinando a acreditar mais em mim.

Aos amigos da Veterinária, Rodrigo, Juliana, Anamaria e Heitor, por estarem sempre presentes nestes dois anos, sempre ajudando a desestressar e me dando apoio para conseguir terminar esta etapa.

Ao DJ, por me mostrar a importância de um diagnóstico citológico e o seu peso emocional para aquele que o recebe.

À Audrey, por me mostrar quanto uma espécie é diferente de outra fisiologicamente, mas que a compreensão de carinho e de segurança é a mesma independente de ser um coelho, um cachorro ou um ser humano.

Sumário

Resumo	9
1. Introdução	13
2. Revisão de Literatura	13
2.1. Mastocitoma	13
2.1.1. Diagnóstico do mastocitoma	14
2.1.2. Prognóstico de mastocitoma	15
2.1.3. Síndromes paraneoplásicas do mastocitoma	17
2.1.4. Tratamento do mastocitoma	17
2.2. Mastocitose sistêmica	18
2.2.1. Diagnóstico da mastocitose sistêmica	18
2.2.2. Prognóstico da mastocitose sistêmica	18
2.2.3. Tratamento da mastocitose sistêmica	19
2.3. Leucemia mastocítica	19
2.3.1. Diagnóstico da leucemia mastocítica	19
2.3.2. Prognóstico da leucemia mastocítica	19
2.3.3. Tratamento da leucemia mastocítica	19
3. Relato de caso	21
4. Considerações finais	32
5. Referências	33

Resumo:

A leucemia de mastócitos é uma consequência rara da mastocitose sistêmica. O diagnóstico clínico da leucemia mastocítica é complicado, porque os sinais clínicos da doença são inespecíficos e a hipótese de infiltração de células neoplásicas na medula surge devido ao envolvimento de vários órgãos. Os mastócitos são células hematopoiéticas distribuídas no tecido conjuntivo, principalmente em órgãos que possuem contato primário com antígenos externos, sendo considerado anormal serem observados no sangue periférico. Os distúrbios proliferativos dos mastócitos incluem o mastocitoma, a mastocitose sistêmica e a leucemia de mastócitos. O objetivo deste trabalho é relatar dois casos de leucemia mastocítica canina. O Cão 1 apresentou um nódulo cutâneo na região inguinal, classificado com mastocitoma grau II e o Cão 2 apresentou no exame de ultrassom imagens sugestivas de linfonodos mesentéricos aumentados, que foram, posteriormente, diagnosticados como mastocitoma grau III. No hemograma os animais apresentaram anemia discreta e moderada, Cão 1 e Cão 2, respectivamente, e leucocitose, com neutrofilia, hipersegmentação de neutrófilos, monocitose e mastocitose. Na análise das efusões peritoneais foram observadas características físico-químicas compatíveis com transudato modificado, e a análise citológica apresentou predomínio celular de mastócitos com características neoplásicas, recebendo a classificação especial de efusão neoplásica. No mielograma observou-se uma proliferação intensa de mastócitos, com características de malignidade, que correspondeu a 53,9% e 58% da celularidade medular, do Cão 1 e do Cão 2, respectivamente. Os animais não apresentaram alterações significativas na bioquímica sérica. Através da histopatologia e imunoistoquímica foi possível confirmar a presença de metástases do mastocitoma no baço, no fígado, em linfonodos e na medula óssea de ambos os cães. Através da citologia do hemograma, da efusão cavitária e da medula óssea foi possível diagnosticar leucemia mastocítica nos cães. As neoplasias com esta quantidade de metástases são as com pior grau de indiferenciação, que são, também, as mais resistentes ao tratamento quimioterápico e com maior recidiva, e por isso o prognóstico é desfavorável.

Palavras chave: leucemia mastocítica, mastocitose e neoplasia de mastócitos.

Abstract:

Mast cell leukemia is a rare evolution from systemic mastocytosis. Unspecific clinical signs and neoplastic cell infiltration on the bone marrow due multiple organs involvement hypothesis leads to complications at the diagnosis. Mast cells are hematopoietic cells spread along conjunctive tissue principally in external antigens first contact organs being abnormal found on peripheral blood. Mast cell proliferative disturbs include mast cell tumor, systemic mastocytosis and mast cell leukemia. The present work aims to report tow cases of canine mast cell leukemia. Dog 1 presents at inguinal region a cutaneous mass classified as mast cell tumor grade II and Dog 2 presents enlarged mesenteric lymph nodes at ultrasound images, later classified as grade III mast cell tumor. Both animals presents on hematologic exam: anemia discrete and moderate, Dog 1 and 2 respectively, leukocytosis, neutrophilia, neutrophil hypersegmentation, monocytosis and mastocytosis. At peritoneal fluid analysis were observed physic-chemical characteristics from modified transudate and prevalence of mast cell with neoplastic characteristics being classified as neoplastic effusion. At bone marrow evaluation showed intense mast cells proliferation corresponding to 53.9% and 58% from marrow total cells in to Dog 1 and 2, respectively. Any dog presents relevant serum biochemistry alterations. Mast cell tumor metastasis on spleen, liver, lymph nodes and bone marrow from both dogs were confirmed through histopathology and immunohistochemistry exam. Both dogs were diagnosed mast cell leukemia through cytological exam from blood, cavity effusion and bone marrow. Because of the worse level of undifferentiation and great amount of metastasis neoplastic process are more resistant to chemotherapy and with the higher levels of recidivism due that the prognostic are unfavorable.

Key-words: mast cell leukemia, mastocytosis and mast cell neoplastic

1. Introdução:

Os mastócitos são originados por células hematopoiéticas da medula óssea e distribuídos no tecido conjuntivo, principalmente em órgãos que possuem contato primário com antígenos externos, como a pele, pulmões e trato gastrointestinal, sendo observados ocasionalmente na medula óssea e raramente no sangue periférico, onde sua presença é considerada anormal. A presença de mastócitos na corrente sanguínea é conhecida por mastocitemia e pode indicar doença inflamatória, lesão tecidual, necrose ou anemia regenerativa grave (Harvey, J.W., 2001). Os distúrbios proliferativos dos mastócitos incluem o mastocitoma, a mastocitose sistêmica e a leucemia de mastócitos, apresentando uma variedade enorme de comportamentos biológicos (Bain, 1999).

O mastocitoma, ou sarcoma de mastócitos, é a neoplasia maligna de mastócitos, podendo ocorrer nas formas cutânea e extra cutânea (London e Thamm, 2013). A forma tegumentar, limitada à derme e ao tecido subcutâneo, é o segundo tumor mais frequente em cães, representando 7 a 21% das neoplasias cutâneas, com localizações mais comuns em tronco, períneo, extremidades, cabeça e pescoço. Normalmente, o mastocitoma visceral representa um foco metastático de uma lesão cutânea primária, e é acompanhada de linfadenopatia e hepatoesplenomegalia (O'Keefe *et al.*, 1987). Relatos de sítios primários extra cutâneos incluem o trato gastrointestinal (Ozaki *et al.*, 2002), o ureter (Steffey *et al.*, 2004), a medula espinhal (Moore *et al.*, 2002), a traqueia (Harvey e Sykes, 1982) e linfonodos da cavidade torácica (Hottendorf e Nielsen, 1968; Lund e Park, 1978; Davies *et al.*, 1981). Nesses casos podem ser evidenciadas efusões cavitárias contendo elevada concentração de mastócitos neoplásicos (Cowgill e Neel, 2003).

O termo mastocitose sistêmica é utilizado para descrever os processos de causa desconhecida, caracterizados pela proliferação sistêmica de mastócitos neoplásicos ou não-neoplásicos, com aumento destas células na circulação sanguínea, medula óssea, linfonodos, baço ou fígado (Lund e Park, 1978; Plier e Macwilliams, 2000).

A leucemia de mastócitos na Medicina Veterinária é caracterizada por concentrações de mastócitos iguais ou superiores a 10% no sangue periférico de animais com mastocitose sistêmica. Em humanos, para o diagnóstico de leucemia de mastócitos, o paciente deve apresentar mastócitos atípicos circulantes, características citoquímicas de mastócitos e infiltração difusa de mastócitos atípicos na medula óssea (Plier e Macwilliams, 2000).

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o tema leucemia mastocítica em cães e apresentar dois casos que foram atendidos no Hospital Veterinário da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (EV-UFMG) no ano de 2013.

2. Revisão de literatura:

2.1 Mastocitoma:

O mastocitoma é responsável por aproximadamente 20% dos tumores de pele em cães, sendo, portanto, a neoplasia cutânea mais comum e um dos principais tumores malignos desta espécie (London e Seguin, 2003). No Hospital Veterinário da EV-UFMG o mastocitoma representa 18,9% dos diagnósticos citológicos de hiperplasias ou neoplasias cutâneas (Horta *et al.*, 2013).

Em cães existem algumas raças caninas com maior predisposição genética para desenvolver este tumor, que são Boxer, Bulldog inglês, Boston Terrier e Bull Mastiff, raças braquiocefálicas (Couto, 2009; Giantin *et al.*, 2013). Também possuem predisposição genética, as raças

Labrador Retriever, Golden Retriever, Sharpei, Weimaraner, Schnauzer e Beagle (North e Banks, 2009).

O mastocitoma não é comum em animais jovens, cães de meia idade e idosos são mais acometidos com média de idade de 8,5 anos, mas não tem predileção por sexo (Couto, 2009).

O mastocitoma normalmente ocorre em nódulos solitários, embora até 15% dos cães apresentem nodulações múltiplas, sendo aproximadamente 50% localizadas no tronco e região perineal, 40% nos membros e 10% na cabeça e pescoço (Cohen *et al.*, 1974; Raskin, 2012). Também é comum a linfadenopatia regional causada por metástases de mastocitomas mais invasivos e ocasionalmente podem ocorrer esplenomegalia e hepatomegalia em cães com disseminação sistêmica do tumor (Couto, 2009).

O tumor de mastócitos pode mimetizar lesões primárias ou secundárias de pele, como mácula, pápula nódulo, tumor e crosta, não apresentando uma aparência típica. O mastocitoma “típico” é uma lesão dermoepidérmica eritematosa e alopecica, em forma de cúpula (Couto, 2009). O sinal de Darrier, que ocorre devido o manipulação do tumor, é característico do mastocitoma, e ocorre através da degranulação dos mastócitos, causando a formação de eritema e uma depressão no tecido ao redor (North e Banks, 2009).

Devido ao fato de que os mastócitos produzem uma variedade de substâncias bioativas, os cães com mastocitoma podem apresentar uma tumefação difusa (edema e inflamação ao redor do tumor primário e dos nódulos metastáticos), eritema ou hematoma na área afetada (Couto, 2009).

2.1.1. Diagnóstico do mastocitoma:

Apesar da relevância clínica, a ampla variação da característica dos nódulos impede o diagnóstico em função da sua aparência. Como meio diagnóstico, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para exame citológico é provavelmente o método mais fácil de diagnóstico do mastocitoma (London e Seguin, 2003). Amostras para este exame podem ser facilmente obtidas, com pouco ou nenhum risco ao paciente. A interpretação citológica frequentemente é utilizada para estabelecimento do diagnóstico, identificação da enfermidade, direcionamento da terapia, formação do prognóstico e/ou determinar qual o próximo procedimento diagnóstico deva ser realizado. À citologia, os mastócitos apresentam-se como células redondas com núcleo central redondo a ovalado, que muitas vezes, dificilmente são visualizados em função da presença dos grânulos citoplasmáticos (Baker e Lumsden, 2000). Citologicamente, as células neoplásicas variam com o grau de granulação e atipia nuclear. Considera-se bem diferenciado (grau I) quando os mastócitos apresentam numerosos grânulos metacromáticos distintos com núcleo pequeno e uniforme. Quando moderadamente diferenciado (grau II), os mastócitos apresentam menor quantidade de grânulos e o tamanho e forma do núcleo pode variar. No caso de mastocitomas pouco diferenciado (grau III), os mastócitos apresentam poucos ou nenhum grânulo citoplasmático e os núcleos exibem acentuada atipia com figuras de mitose. O diagnóstico citológico diferencial inclui dermatite alérgica crônica e linfoma (Raskin, 2012).

Utilizando-se os critérios histológicos, os tumores grau I são considerados de comportamento benigno, sendo a excisão completa do mastocitoma curativa em 75 a 90% dos cães (London e Seguin, 2003). Segundo Patnaik e colaboradores (1984), nesta graduação os

nódulos são confinados a derme e espaços interfoliculares e arrançados em fileiras ou pequenos grupos, separados por fibras colágenas da derme. As células são redondas e monomórficas, com citoplasma amplo apresentando bordas bem-delimitadas e grânulos intracitoplasmáticos. Os núcleos são redondos com cromatina condensada. As figuras de mitose estão ausentes. Edema e necrose estão presentes em proporção mínima. O grau I ocorre em 7,4% a 37,8% dos casos de mastocitomas (Patnaik, Ehler e Macewen, 1984; Reich *et al.*, 2004; Romansik *et al.*, 2007).

Os tumores grau II têm comportamento biológico mais complexo, com média de sobrevida de 28 semanas após a retirada simples do tumor, devendo-se, portanto, utilizar amplas margem cirúrgica ou utilização de tratamentos quimioterápicos (London e Seguin, 2003). Histologicamente, segundo Patnaik e colaboradores (1984), apresentam celularidade moderada a intensa com infiltração da derme profunda e subcutânea, entre outras diferenças com o grau I. O grau II ocorre em 43,0% a 76,4% dos casos de mastocitomas (Patnaik, Ehler e Macewen, 1984; Reich *et al.*, 2004; Romansik *et al.*, 2007).

Já os tumores pouco diferenciados (grau III), representam aqueles de comportamento agressivo, com média de sobrevida de 18 semanas após retirada cirúrgica simples. Neste caso, é indicada quimioterapia e, em caso de excisão incompleta, é recomendada radioterapia adicional (London e Seguin, 2003). Segundo Patnaik *et al.* (1984), o mastocitoma grau III apresenta, entre outras características, células pleomórficas com granulação citoplasmática fina ou ausente. Ocorre em 11,1% a 20,0% dos casos de mastocitomas (Patnaik, Ehler e Macewen, 1984; Reich *et al.*, 2004; Romansik *et al.*, 2007)

Em tumores com maior grau de indiferenciação, os grânulos podem estar escassos ou ausentes, necessitando de

colorações especiais como a imunoistoquímica (Raskin, 2012).

Um estudo determinou que os mastócitos, na imunoistoquímica, são marcados por anticorpos para CD-117 [c-KIT (receptor de tirosina quinase)] e são negativos para as marcações com anticorpos para CD45, CD3 e CD79a, possibilitando a diferenciação de mastocitomas grau II e grau III de outros tumores cutâneos de células redondas como os linfomas, marcados por CD3, e os histiocitomas, marcados por CD45 e E-caderina (Araújo *et al.*, 2012).

Existem dois fenótipos citológicos de mastócitos: os de tecido conjuntivo, que estão presentes na pele, órgãos da cavidade peritoneal, que possuam capsula fibrosa e não tenha mucosa e na cavidade; e os de mucosa que estão presentes nos pulmões e na mucosa do trato gastrointestinal (Iwata *et al.*, 2000). Os mastócitos de mucosa tem o citoplasma pobre em grânulos metacromáticos e podem ser fracamente marcados na imunoistoquímica com o c-KIT, sendo necessário utilizar o marcador triptase para realizar o diagnóstico (Ozaki *et al.*, 2002).

2.1.2. Prognóstico do mastocitoma:

A realização do estadiamento do mastocitoma, devido a sua capacidade de metástase, é fundamental para o tratamento e prognóstico (Quadro 1). No estadiamento do mastocitoma, além do exame citológico do tumor, pelo menos dois exames iniciais devem ser realizados, o hemograma e a PAAF dos linfonodos regionais. O hemograma é etapa básica para avaliação do paciente com câncer, podendo estar presentes eosinofilia, anemia e, eventualmente, mastócitos. O exame citológico por PAAF dos linfonodos regionais pode indicar a maior probabilidade de metástase (London e Seguin, 2003).

A presença de metástases do mastocitoma no linfonodo regional, no

fígado e no baço, metástases em órgãos distantes, esta correlacionado com menor tempo de sobrevivida e maior probabilidade de reincidência do tumor primário, no caso de exérese, levando a um prognóstico desfavorável para o animal (Stefanello *et al.*, 2009).

Animais com mastocitoma intestinal possuem prognóstico ruim independente da graduação histopatológica.

A granulação metacromática neste mastocitoma é escassa, o que pode levar a ser confundido com o linfoma, que é uma neoplasia mais frequente nesta localização. Este mastocitoma geralmente possui diversas características de malignidade como pleomorfismo intenso, multinucleação e nucléolos gigantes (Ozaki *et al.*, 2002).

Quadro 1. Sistema do estadiamento clínico do mastocitoma pela Organização Mundial de Saúde

Estadiamento	Descrição
0	Um nódulo único, sem infiltração na derme, identificado histologicamente e sem envolvimento dos linfonodos regionais. a. Sem sinais sistêmicos. b. Com sinais sistêmicos.
I	Um nódulo único infiltrado na derme, sem envolvimento dos linfonodos regionais. a. Sem sinais sistêmicos. b. Com sinais sistêmicos.
II	Um nódulo único infiltrado na derme, com envolvimento dos linfonodos regionais. a. Sem sinais sistêmicos. b. Com sinais sistêmicos.
III	Nódulos múltiplos na pele, com grande infiltração nos tecidos adjacentes, com ou sem envolvimento dos linfonodos regionais. a. Sem sinais sistêmicos. b. Com sinais sistêmicos.
IV	Todos os tumores com sinais de metástases em órgãos distantes ou reincidência do tumor com metástases (incluindo envolvimento da medula óssea e sangue periférico).

Fonte: (Welle *et al.*, 2008).

Os animais com mastocitoma, que possuem mutações na configuração da proteína de membrana c-KIT, geralmente tem melhor prognóstico do que os animais em que o tumor não tem alteração desta proteína de membrana. Um dos motivos é a possibilidade de se utilizar inibidores de tirosina quinase no tratamento oncológico. A utilização da avaliação histológica e a medida da expressão do gene c-KIT em conjunto possibilita um prognóstico de maior precisão (Giantin *et al.*, 2013).

Os mastocitomas podem ou não possuir mutações no gene da c-KIT, quando esta mutação ocorre, mais de 50% são no exon 11. Também existe alta ocorrência no exon 8 e 9, que são mutações menos

comum em humanos. Mas a mutação do exon 17 é muito comum em humanos e tem menor prevalência em cães. Nos mastocitomas caninos portando mutações no exon 11, todos tiveram o grau mais alto e com piores prognósticos, por alta recidiva e muitas vezes levando o animal a óbito. Cães com mutação no exon 17 se mostraram insensíveis aos inibidores de tirosina quinase no tratamento do mastocitoma, assim como os humanos que possuem a mesma mutação (Letard *et al.*, 2008).

2.1.3. Síndromes paraneoplásicas do mastocitoma:

As síndromes paraneoplásicas mais comuns no mastocitoma são as úlceras gástricas e duodenais devido à produção aumentada de histaminas, no caso do mastocitoma intestinal estas podem ser consequência da infiltração direta do próprio tumor (Howard *et al.*, 1969; Ozaki *et al.*, 2002).

O mecanismo da formação destas úlceras advém de alterações vasculares do trato gastrointestinal causando a formação de trombos intravasculares, pela redução do fluxo sanguíneo nos vasos de calibre maior e a vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular dos vasos de menores calibres e capilares, levando a isquemia local e a posterior necrose da mucosa. Este mecanismo foi comprovado por causar as úlceras gástricas, mas as úlceras duodenais não são evitadas com anti-histamínicos, sugerindo que tem outros mecanismos envolvidos (Howard *et al.*, 1969).

Outra afecção comum nos animais com mastocitoma é o aumento dos tempos de coagulação causado pelo aumento de concentração sérica de heparina. Os mastócitos neoplásicos possuem grânulos citoplasmáticos ricos em heparina, alguns autores sugerem que as células neoplásicas são mais sensíveis às citocinas e por isso liberam grânulos ricos em heparina e histamina com estímulos menores (Hottendorf, Nielsen e Kenyon, 1965; Davies *et al.*, 1981; Plier e Macwilliams, 2000). Também foi observado, que animais com mastocitoma sofrem de hemorragias, intraoperatória e pós-operatória, profusas devido às substâncias bioativas dos grânulos dos mastócitos (Couto, 2009).

O mastocitoma pode causar uma lesão renal caracterizada como uma glomerulite associada ao acúmulo de material eosinofílico amorfo de origem proteica, que é comumente encontrada em

cães com mastocitoma (Hottendorf e Nielsen, 1968).

A anemia da doença crônica ocorre associada a processos inflamatórios, processos infecciosos, trauma e neoplasias. Sendo que a patogênese do processo é multifatorial, incluindo mudanças de concentração sérica de ferro, alteração da proliferação eritróide e da produção de eritropoietina e diminuição da meia-vida das hemácias (Thrall, 2012). Causando uma anemia discreta a moderada normocrômica e podendo ser normocítica ou microcítica, devido ao sequestro de ferro da corrente sanguínea, realizado pela lactoferrina e outras proteínas de fase aguda liberadas por neutrófilos durante a inflamação (Couto, 2009).

2.1.4. Tratamento do mastocitoma:

Na Medicina Veterinária utiliza-se com frequência a prednisona no tratamento quimioterápico de mastocitomas cutâneos. Sabe-se que alguns tumores adquirem alguns mecanismos para se protegerem dos efeitos de glicocorticoides. Mas um estudo mostrou que a sensibilidade do mastocitoma cutâneo canino ao uso de glicocorticoides no tratamento está diretamente relacionado com a expressão de receptores de glicocorticoides nas células neoplásicas (Takahashi *et al.*, 1997; Matsuda *et al.*, 2011). Segundo Takahashi *et al.* (1997), os mastocitomas intestinais de cães não respondem ao tratamento com glicocorticoides, apesar de possuírem os mesmos receptores que o mastocitoma cutâneo.

A utilização de ferramentas, como medir a quantidade de expressão do gene do receptor c-KIT e a avaliação se há alguma mutação neste, pode ajudar a conduzir o tratamento mais adequado para o paciente, como a utilização de inibidores de tirosina quinase (Giantin *et al.*, 2013).

Em teste do medicamento Imatinib, um inibidor de tirosina quinase, observou-se sucesso no tratamento de

animais com mastocitoma visceral e em cães com metástase na medula óssea. Mas as células neoplásicas adquirem resistência ao medicamento, podendo voltar a se proliferar. Foi sugerido que para o tratamento ser mais eficaz é necessário combiná-lo com outro quimioterápico, como prednisona ou lomustine (Marconato *et al.*, 2008; Kobayashi *et al.*, 2012).

Em gatos a mutação do gene de expressão do c-KIT é raro, mas em um relato de caso de um felino que possuía mutação no exon 8, foi realizado o tratamento com o Imatinib e se obteve sucesso na redução de lesões cutâneas (Isotani *et al.*, 2006).

2.2 Mastocitose sistêmica:

Os mastocitomas caninos são conhecidos por sua alta capacidade de se espalhar pelo organismo em forma de metástases em diversos órgãos, sendo os linfonodos os órgãos mais acometidos, seguido por baço, fígado e outras vísceras, e em raros casos podem desenvolver a mastocitose sistêmica (Welle *et al.*, 2008). A mastocitose sistêmica é caracterizada como um acúmulo de mastócitos neoplásicos em órgãos linfoides (linfonodos e baço), fígado e medula óssea, e classificada como uma síndrome agressiva, devido às lesões secundárias a invasão das células neoplásicas, como anemia arregenerativa, trombocitopenia, disfunção hepática, hipoalbumemia e esplenomegalia (Gotlib *et al.*, 2013).

Animais com mastocitose sistêmica podem apresentar efusões peritoneais e pleurais, que podem conter mastócitos neoplásicos, ajudando no diagnóstico da doença nos casos em que o fígado e o baço não apresentem alterações nos exames imagenológicos (North e Banks, 2009). Há relato de cães com mastocitose sistêmica, que apresentavam um desconforto abdominal, e ao realizar a análise citológica do líquido foi observado

mastócitos com características atípicas (Allan *et al.*, 1974; Cowgill e Neel, 2003).

2.2.1. Diagnóstico de mastocitose sistêmica:

O diagnóstico de mastocitose sistêmica em cães é realizado utilizando os seguintes critérios: presença de mastócitos no sangue periférico (esfregaço sanguíneo ou capa de leucócitos); envolvimento da medula óssea; metástase no fígado ou baço e acometimento de linfonodos. Para caracterizar a mastocitose sistêmica o terceiro e o quarto critério tem que estar associados com os dois primeiros, já que é possível ter mastócitos circulantes no sangue e infiltrados na medula em casos não neoplásicos (Stockham, Basel e Schmidt, 1983; Plier e Macwilliams, 2000).

A presença de mastócitos no sangue periférico, também conhecida por mastocitemia, pode ocorrer por indicar doença inflamatória, lesão tecidual, necrose ou anemia regenerativa grave (Harvey, J.W., 2001). Por isso, a presença de metástases no fígado e no baço tem que estar associada à presença de mastócitos no sangue periférico para ser classificado como mastocitose sistêmica (Plier e Macwilliams, 2000).

A confirmação do diagnóstico de mastocitose sistêmica pode não ser realizada *in vivo*, porque há dificuldade em identificar as metástases de mastocitoma no fígado e no baço através de exames de imagem, dado que as células podem estar infiltradas no parênquima causando apenas o aumento de volume discreto do órgão (Sato e Solano, 2004; Book *et al.*, 2011).

2.2.2. Prognóstico de mastocitose sistêmica:

O prognóstico da mastocitose visceral em cães é considerado desfavorável, por ser considerada uma

síndrome decorrente da metástase do tumor primário em diversas vísceras e classificada com estadiamento IV do mastocitoma (London, 2010).

2.2.3. Tratamento de mastocitose sistêmica:

O tratamento deve ser realizado com medicamentos sistêmicos e os protocolos mais utilizados são a associação de vimblastina e prednisona e a associação de vimblastina, ciclofosfamida e prednisona (Welle *et al.*, 2008). Mas o tratamento quimioterápico destes cães, com infiltração medular por mastócitos neoplásicos, é complicado e os cães morrem por complicações da doença (Marconato *et al.*, 2008).

2.3 Leucemia mastocítica:

A leucemia é definida como proliferação de células neoplásicas de origem medular, podendo ou não se disseminar pelo sangue periférico (Schultze, 2010). A leucemia de mastócitos é uma consequência rara da mastocitose sistêmica, sendo mais frequente em gatos do que em cães (Davies *et al.*, 1981; Plier e Macwilliams, 2000). Existem poucos relatos de leucemia mastocítica em cães (Fowler *et al.*, 1966; Davies *et al.*, 1981; Hikasa *et al.*, 2000).

2.3.1. Diagnóstico da leucemia mastocítica:

O diagnóstico clínico da leucemia mastocítica é complicado, porque os sinais clínicos da doença são inespecíficos: fraqueza, perda de peso e prostração. A hipótese de infiltração de células neoplásicas na medula surge devido ao envolvimento de vários órgãos (Marconato *et al.*, 2008).

Apesar dos mecanismos da causa da leucemia mastocítica não estarem

esclarecidos, foi demonstrado que os mastócitos secretam metaloproteinases associadas à ativação prostaglandina B através da exocitose da alfa-quinase do mastócito, este mecanismo de ativação e a expressão destas enzimas podem estar relacionados à capacidade de invasão do tumor no tecido mesenquimal e o remodelamento do parênquima (Hikasa *et al.*, 2000).

A leucemia mastocítica, na veterinária ainda não possui critérios de classificação, mas existe um consenso de que valores maiores ou iguais a 10% de mastócitos no sangue periférico dos pacientes com mastocitose sistêmica é considerado leucemia. No entanto, em humanos, além deste critério, o paciente tem que possuir mastócitos atípicos circulantes, características citoquímicas de mastócitos e infiltração difusa de mastócitos atípicos na medula óssea (Plier e Macwilliams, 2000).

2.3.2. Prognóstico da leucemia mastocítica:

O prognóstico em humanos com leucemia mastocítica é ruim, devido à falta de um tratamento curativo e a uma sobrevida curta destes pacientes, de no máximo um ano após os início dos sintomas (Valent *et al.*, 2001).

O prognóstico em cães com leucemia mastocítica é desfavorável, por ser o pior estadiamento do mastocitoma. E, geralmente, as neoplasias com este número de metástases são as com pior grau de indiferenciação, que são, também, as mais resistentes ao tratamento quimioterápico e com maior reincidência (London, 2010).

2.3.3. Tratamento da leucemia mastocítica:

Em humanos a leucemia mastocítica não possui um tratamento curativo, são realizados apenas tratamentos

sintomáticos na tentativa de prolongar a sobrevida e melhorar o bem-estar do paciente, estes no geral tem uma sobrevida curta após o início dos sintomas. Raros pacientes sobrevivem um ano após o início da doença (Valent *et al.*, 2001).

O tratamento quimioterápico em cães, com infiltração medular por mastócitos neoplásicos, é complicado e os cães morrem, seja pelas complicações da doença ou pela doença adquirir resistência aos medicamentos quimioterápicos rapidamente (Marconato *et al.*, 2008).

Está sendo proposta a utilização de medicamentos que induzem apoptose das células neoplásicas da mastocitose sistêmica de cães e humanos. Um exemplo, o obatoclax age nos receptores pro-apoptóticos da família Bcl-2, Bcl-L e Mcl-1 e consegue inibir o crescimento e sobrevivência do tumor *in vitro*, mas é

necessário realizar mais estudos com o medicamento para estabelecer sua eficácia *in vivo* (Peter *et al.*, 2014).

**LEUCEMIA DE MASTOCITOS, MASTOCITOSE SISTEMICA E
MASTOCITOMA EM DOIS CÃES**

(Formatado de acordo com as normas do periódico Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia www.abmvz.org.br)

Leucemia de mastócitos, mastocitose sistêmica e mastocitoma em dois cães

Two canine mast cell leukemia, systemic mastocytosis and mast cell tumor

Resumo:

O presente trabalho relata dois casos de mastocitoma e mastocitose sistêmica que evoluíram para leucemia mastocítica canina. No Cão 1, o mastocitoma, de origem cutânea, foi classificado como grau II. No Cão 2, o mastocitoma, de origem visceral, foi classificado como grau III. No hemograma os animais apresentaram anemia arregenerativa e leucocitose com neutrofilia, hipersegmentação dos neutrófilos, monocitose e mastocitose. Na análise das efusões peritoneais foram observadas características físico-químicas compatíveis com transudato modificado, e na análise citológica apresentou predomínio celular de mastócitos com características neoplásicas, recebendo a classificação especial de efusão neoplásica. No mielograma observou-se uma proliferação intensa de mastócitos, com características de malignidade, que correspondeu 53,9% e 58% da celularidade medular respectivamente dos dois animais. Os animais não apresentaram alterações significativas no exame bioquímico do soro. Os resultados da histopatologia e da imunoistoquímica permitiram confirmar a ocorrência de metástases do mastocitoma no baço, no fígado, em linfonodos e na medula óssea de ambos os cães, diagnosticando a mastocitose sistêmica. E a intensidade da mastocitemia, associada às alterações morfológicas dos mastócitos no sangue periférico e na medula óssea, permitiu o diagnóstico de leucemia de mastócitos.

Palavra-chave: leucemia mastocítica, mastocitose e neoplasia de mastócitos.

Abstract:

Two cases of canine mast cell leukemia, that is diagnosis as mast cell and visceral mastocytosis evolution, are presented at this paper. The Dog 1 was diagnosed with a cutaneous mass classified as mast cell tumor grade II. And the Dog 2, was diagnosed with a non-cutaneous mast cell tumor grade III. Hematologic examination presented normocytic and normochromic anemia, mature neutrophilia, hypersegmentation of neutrophils, monocytosis and mastocytosis. The analyses of the peritoneal fluid classified it as a modified transudate, and the cytological observation presented the majority cell as neoplastic mast cell, classifying the peritoneal fluid as neoplastic effusion. At the bone marrow evaluation, the animals presented 53,9% and 58,0% of the total cells, respectively, as neoplastic mast cells. It was confirmed the metastatic mast cell at the spleen, liver, lymph nodes and bone marrow by the histopathological and the immunohistochemistry exams, diagnosing the visceral mastocytosis. And the mast cell leukemia was confirmed by the mastocytemia intensity associated with the morphological changes of the mast cell of the blood and the bone marrow.

Key words: mast cell leukemia, mastocytosis and mast cell neoplasm.

Introdução:

Este trabalho relata o diagnóstico e o acompanhamento clínico de dois casos de leucemias de mastócitos em cães. Esta neoplasia possui prognóstico desfavorável, por ser uma enfermidade originada do agravamento da mastocitose sistêmica que, por sua vez, normalmente é secundária ao mastocitoma cutâneo ou visceral (Thrall, 2012). O mastocitoma cutâneo representa 20% das neoplasias cutâneas em cães, sendo o tumor cutâneo maligno que mais acomete a espécie (London e Seguin, 2003). Existem poucos relatos de mastocitomas de origem visceral em cães, geralmente estes são metástases de nódulos cutâneos. Nos casos de pacientes com mastocitose visceral, que é a disseminação da neoplasia de mastócitos por vários órgãos, como fígado, baço, medula óssea e linfonodos, o prognóstico é desfavorável e associado a um curto tempo de sobrevivência (Cowgill e Neel, 2003). Existem raros relatos de leucemia de mastócitos, que ocorre devido a complicações da mastocitose sistêmica com a colonização da medula óssea pelos mastócitos neoplásicos (Plier e Macwilliams, 2000).

O objetivo deste trabalho é relatar e descrever dois casos de leucemia mastocítica canina, secundária a mastocitose sistêmica e mastocitomas, sendo um cutâneo e o segundo visceral.

Casuística:

No Hospital Veterinário da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (EV-UFMG) foram atendidos dois casos em fevereiro e maio de 2013 com características e resultados dos exames físicos:

- Cão 1: Pincher, 8 anos, macho, com o histórico de aumento de volume abdominal e secreção purulenta no anus. Ao exame clínico apresentou mucosas pálidas, abdome distendido e uma massa na região próxima ao pênis.
- Cão 2: Sharpei, 5 anos, fêmea, com o histórico de prostração, diarreia, emese ocasional, aumento de volume abdominal. Ao exame clínico apresentou os mesmos sintomas do Cão 1, exceto a massa cutâneo não presente e presença de possíveis massas intracavitárias.

Foram realizados exames ultrassonográficos que resultaram na observação de grande volume de líquido na cavidade abdominal e, no Cão 1, de esplenomegalia com

bordos irregulares e, no Cão 2, de diversas massas, sugestivas de linfonodos mesentéricos aumentados de volume, com suspeita de neoplasia primária ou metastática. Em ambos, a presença de grande volume de líquido na cavidade abdominal impediu a realização de exames imagiológicos mais detalhados.

Devido aos sinais clínicos e resultados exames ultrassonográfico inespecíficos, foram coletados materiais para realização dos exames: hemograma, bioquímica sérica e análise de líquido cavitário. As amostras citológicas foram coradas com corante rápido tipo Romanovsky. Os resultados dos hemogramas estão apresentados na Tab. 1.

Tabela 1. Hemogramas dos cães portadores de leucemia de mastócitos atendidos no Hospital Veterinário da EV-UFMG em 2013.

Hemograma			
	Cão 1	Cão 2	Valor de Referências ¹
Características físicas do plasma	Normal	Normal	Incolor e límpido
Proteínas plasmáticas (g/dL)	6,8	6,0	6,0 - 8,0
Hemácias (x10⁶ céls/μL)	4,5	3,8	5,5 - 8,5
Hemoglobina (g/dL)	10,9	9,0	12,0 - 18,0
Volume Globular (%)	32	28	37 - 55
VCM (fL)	71,1	73,7	60 - 77
HCM (g/dL)	24,2	23,7	19,5 - 24,5
CHCM (g/dL)	34,1	32,1	32 - 36
RDW (%)	12,4	13,9	12,0 - 15,0
Leucócitos Totais (céls/μL)	48.000	52.100	6.000 - 17.000
Bastonetes (céls/μL)	244	-	0 - 300
Segmentados (céls/μL)	36.600	23.445	3.000 - 11.500
Eosinófilos (céls/μL)	-	-	100 - 1.250
Linfócitos (céls/μL)	976	1.876	1.000 - 4.800
Monócitos (céls/μL)	6.100	5.523	150 - 1.350
Mastócitos (céls/μL)	4.880	21.257	0
Plaquetas (x10³ céls/μL)	188	243	175 - 500

¹ Laboratório de Patologia Clínica da EV-UFMG

VCM=Volume Globular Médio; HCM=Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM=Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; RDW=Red Cell Distribution Width (Índice de anisocitose de hemácias).

Na citologia do hemograma não foram observadas alterações morfológicas nas hemácias, nas plaquetas e nos leucócitos, exceto hipersegmentação dos neutrófilos e nos mastócitos, que apresentaram, no Cão 1, anisocitose discreta e granulação citoplasmática predominantemente moderada a intensa, e no Cão 2, anisocitose e anisocariose moderada e granulação citoplasmática predominantemente escassa.

Na bioquímica sérica os animais não apresentaram valores fora do intervalo de referência para a espécie, exceto as proteínas totais (4,8 g/dL) e suas frações (Albumina: 2,2 g/dL e Globulina: 2,6 g/dL) e a ureia (13,1 mg/dL) do Cão 2.

Na análise de líquidos peritoneais os animais apresentaram características físico-químicas de transudato modificado, com concentrações de proteínas totais (g/dL) 3,5 e 4,0 e celularidade (células nucleadas/ μ L) 1.380 e 2.540, respectivamente, Cão 1 e Cão 2.

Na análise citológica do Cão 1 observou predomínio de neutrófilos (65%) e presença de mastócitos (29%), com anisocitose moderada e granulação predominantemente moderada, e no Cão 2 observou predomínio de mastócitos (91%), apresentando anisocitose e anisocariose moderada à intensa, padrão de cromatina frouxo, nucléolos proeminentes, relação núcleo: citoplasma aumentada, granulação citoplasmática predominantemente moderada e presença de algumas células multinucleadas.

Devido os achados acidentais do hemograma e da análise citológica das efusões peritoneais, compatíveis com mastocitemia e mastocitose sistêmica, respectivamente, motivou a avaliação citológica da medula óssea para confirmar a suspeita de leucemia.

Os animais foram internados para receber fluidoterapia, devido a desidratação apresentada no exame físico, também foram tratados com antibioticoterapia (Doxiciclina e Amoxicilina e clavulanato D, respectivamente, o Cão 1 e Cão 2), protetor de mucosa gástrica (Omeprazol e Ranitidina, respectivamente) e o Cão 1 recebeu antieméticos (Metoclopramida e Citrato de maropitant).

No mielograma, apresentado na Tab. 2, os mastócitos do Cão 1 apresentaram anisocitose e anisocariose intensas, padrão de cromatina grosseiro, nucléolos proeminentes, multinucleação, amoldamento nuclear, granulação citoplasmática predominantemente intensa (85,4%), com granulação moderada a escassa em 14,6% das células e presença de figuras de mitoses atípicas. No mielograma do Cão 2 os mastócitos apresentaram anisocitose e anisocariose moderadas, padrão de cromatina grosseiro, nucléolos proeminentes, binucleação, amoldamento nuclear e granulação citoplasmática predominantemente ausente à escassa (97% dos mastócitos) e, em menor concentração, moderada a intensa (3% das células) e presença de figuras de mitoses atípicas.

Tabela 2. Mielogramas de dois cães portadores de leucemia de mastócitos atendidos no Hospital Veterinário da EV-UFMG em 2013.

Mielograma			
	Cão 1	Cão 2	Valor de referência¹
Celularidade	90%	**	25 -75 %
Megacariócitos (células/partícula)	2	**	2 – 7
Relação Mielóide: Eritróide	*	4,9	0,75 – 2,53
Mieloblasto (%)	-	1,7	0,4 – 1,1
Pro-mielócito (%)	-	1,1	1,1 – 2,3
Mielócito (%)	1,8	3,4	3,1 – 6,1
Metamielócito (%)	3,0	4,6	5,3 – 8,8
Bastonete (%)	14,5	9,8	12,7 – 17,2
Neutrófilo segmentado (%)	24,8	9,2	13,8 – 24,2
Eosinófilo (%)	0,6	-	1,8 – 5,6
Basófilo (%)	-	1,1	0 – 0,8
Rubriblasto (%)	-	1,7	0,2 – 1,1
Pro-rubricito (%)	-	-	0,9 – 2,2
Rubricito (%)	-	2,9	19,2 – 35,1
Metarrubricito (%)	-	1,7	9,2 – 16,4
Linfócito (%)	1,2	4,0	1,7 – 4,9
Macrófago (%)	-	0,6	0 – 0,4
Mastócitos (%)	53,9	58,0	-

¹ (Harvey, J. W., 2001).

* Devido a não observação de células de origem eritróide não foi possível realizar a proporção.

**A ausência de partículas na amostra impediu a realização da avaliação.

Devido ao estado clínico ruim dos animais, optou-se pela eutanásia e exame de necropsia. Em que foram coletados dos animais, fragmentos das massas, suspeitas de neoplasias primárias, linfonodos, baço, fígado, rins, intestinos e medula óssea, para realização da histopatologia com a técnica de coloração hematoxilina e eosina. E os fragmentos das massas e da medula óssea foram encaminhados, também, para análise da imunoistoquímica com o marcador c-KIT (CD-117).

No exame de necropsia os animais apresentaram as seguintes lesões:

- Cão 1: mucosas orais e oculares pálidas, massa de 5x3cm de diâmetro na região inguinal, com edema e área hemorrágica a região, linfonodos inguinais e axilares discretamente aumentados, o baço e o fígado aumentados de volume e com pontos milimétricos brancos multifocais que se aprofundavam ao corte, os rins com áreas multifocais branco-amareladas em formato de cunha na córtex e duodeno com mucosa irregular e pequenas úlceras multifocais.

- Cão 2: alterações semelhantes ao Cão 1, exceto, ausência da massa cutânea, os linfonodos que se apresentaram aumentados foram retro faríngeos, poplíteos e traqueobrônquicos, presença de nódulos variando de 0,1 a 2,0 cm espalhados pelo peritônio, linfonodos mesentéricos intensamente aumentados de volume.

Através do exame histopatológico, realizado dos materiais coletados na necropsia dos animais, obtiveram o seguinte resultado:

- Cão 1: todos os fragmentos de tecido coletaram foram diagnosticados como mastocitoma grau II, exceto o baço, que foi classificado como metástase de mastocitoma grau III;
- Cão 2: todos os fragmentos de tecido coletaram foram diagnosticados como mastocitoma grau III.

Exames imunoistoquímicos com marcadores de c-KIT no material das massas e da medula óssea confirmaram o diagnóstico de mastocitoma associado à leucemia mastocítica.

Discussão:

As alterações observadas nos exames físico, clínico e imagenológico dos dois cães foram inespecíficas, embora o exame ultrassonográfico do Cão 2 tenha sugerido a presença de massas neoplásicas intracavitária. Segundo Hikasa *et al.* (2000), os sinais clínicos mais comuns em cães com leucemia mastocítica são vômito, diarreia, desidratação, aumento do volume abdominal, ascite, linfadenomegalia, hepatomegalia, dispneia e edema pulmonar.

Em ambos os casos, a associação da mastocitemia, constatada no hemograma (Tab.1), com o mastocitoma, diagnosticado por meio dos exames citológicos das efusões cavitárias, determinou a realização da avaliação citológica da medula óssea para estadiamento da neoplasia, em que foi constatada a leucemia de mastócitos que, posteriormente, foi confirmada por meio de exames imunoistoquímicos utilizando o anticorpo c-KIT. A imunoistoquímica é utilizada para confirmar o diagnóstico, o que nos casos de mastocitomas com maior grau de indiferenciação, com a granulação escassa ou ausente, é difícil diferenciar das outras neoplasias de células redondas, como o linfoma, somente pelas colorações convencionais (Raskin, 2012).

Nos eritrogramas (Tab.1) foram observadas anemias discreta e moderada, nos Cão 1 e Cão 2, respectivamente, com características arregenerativas, compatíveis com a anemia da doença inflamatória que ocorre associada a processos inflamatórios, processos infecciosos, trauma e neoplasias. A patogênese desta síndrome multifatorial inclui: mudanças de concentração sérica de ferro, alteração da proliferação eritróide e da produção de eritropoietina e diminuição da meia-vida das hemácias (Thrall, 2012).

No Cão 1, a associação das concentrações de plaquetas (Tab.1) e de megacariócitos (Tab.2), próximas ao limite inferior de referência, sugere a diminuição da produção e não o aumento de consumo ou destruição das plaquetas (Harvey, 2001). No Cão 2, a ausência de partículas na amostra de medula óssea analisada (Tab.2) impediu esta avaliação.

Em cães, concentrações de leucócitos totais com valores superiores a 50.000 céls/ μ L são denominadas “reações leucemóides”, que estão, normalmente, associados à intensa resposta neutrofílica da espécie a determinados processos inflamatórios (Thrall, 2012). No Cão 1, a leucocitose intensa (Tab.1), ocorreu principalmente pela neutrofilia com hipersegmentação e pela monocitose, ao passo que no Cão 2, a alta concentração de leucócitos totais ocorreu principalmente pela mastocitemia intensa.

De acordo com Thrall (2012), em cães, a concentração elevada de glicocorticoides pode, por diferentes mecanismos, resultar nas seguintes alterações hematológicas: leucocitose, neutrofilia, linfopenia, eosinopenia e monocitose. Todas estas alterações foram constatadas no hemograma do Cão 1 (Tab.1). Entretanto, estas alterações hematológicas resultantes de ações hormonais estão limitadas às elevações que não superam o dobro dos valores de referência das variáveis concentrações de leucócitos totais e neutrófilos. Deste modo, embora a linfopenia, eosinopenia e, talvez, monocitose observadas possam estar principalmente correlacionadas com os efeitos dos glicocorticoides, a magnitude da neutrofilia sugere a ocorrência de processo inflamatório concomitante.

Na bioquímica sérica do Cão 2 foi observado uma hipoproteinemia causada por discreta hipoalbuminemia e discreta hipoglobulinemia e uma diminuição de ureia sérica, que deve ter sido causada pela neoplasia, que na histopatologia mostrou que existiam massas infiltrativas no intestino delgado e também a presença de úlceras intestinais.

Estas alterações levaram a perda de sangue e conseqüentemente, de proteínas, além de dificultar a absorção de nutrientes (Thrall, 2012).

A presença de mastócitos em concentrações significativas no sangue (Tab.1), medula óssea (Tab.2), linfonodos, baço e fígado dos dois cães, permite a classificação de mastocitose sistêmica, que pode raramente resultar no desenvolvimento da leucemia de mastócitos (Plier e Macwilliams, 2000).

Na Medicina Veterinária utiliza-se como critério para o diagnóstico de leucemia de mastócitos, a presença de mastocitose sistêmica associado à concentração de mastócitos iguais ou superiores a 10% no sangue. Em humanos, para o mesmo diagnóstico, o paciente deve apresentar mastócitos atípicos circulantes, características citoquímicas de mastócitos e infiltração difusa de mastócitos atípicos na medula óssea (Plier e Macwilliams, 2000). Nos dois casos apresentados no presente relato, foram observados os critérios utilizados para o diagnóstico de leucemia de mastócitos nas duas medicinas.

Nos dois casos na histopatologia foi observada uma celularidade de 90%, que é acima dos valores de referência para a espécie. Na contagem diferencial das células mostrou que as células das linhagens mielóides e eritróides estavam diminuídas, exceto a série mielóide do Cão 1, o aumento da celularidade foi atribuído ao desenvolvimento da metástase do mastocitoma (Harvey, 2001). Esta proliferação medular intensa dos mastócitos foi suficiente para alterações quantitativas intensas dos outros tipos celulares, particularmente do Cão 1, em que foi observada ausência das células precursoras eritróides na medula óssea associada à anemia apenas discreta, possivelmente, pelo tempo de circulação relativamente longo das hemácias (Thrall, 2012).

Os dois animais apresentaram efeitos de glicocorticoides no hemograma, que são compatíveis com os achados no mielograma, como aumento da relação de mielóide: eritróide, devido ao estímulo de produção de neutrófilos maduros e a inibição da produção de células eritróides, justificando a redução mais intensa da série eritróide (Thrall, 2012).

O mastocitoma visceral é pouco frequente nos cães, existem poucos relatos na literatura de sítios primários extras cutâneos, que incluem o trato gastrointestinal (Ozaki *et al.*, 2002), o ureter (Steffey *et al.*, 2004) e massa mediastinal, que podem levar às

efusões cavitárias contendo elevada concentração de mastócitos neoplásicos (Cowgill e Neel, 2003). O Cão 2 foi diagnosticado como um caso de mastocitoma visceral, por não ter histórico de massa cutânea, e na necropsia só apresentou nódulos intracavitários.

O Cão 1 foi diagnosticado com mastocitoma grau II, sendo que o nódulo metastático do baço foi classificado como grau III, as neoplasias com potencial metastático possuem um comportamento mais agressivo e as metástases podem se originar de células mais indiferenciadas (Fowler *et al.*, 1966; Davies *et al.*, 1981). Os mastocitomas viscerais tendem a ser mais agressivos, como foi observado no Cão 2, que os nódulos foram classificados como mastocitoma de grau III e nos exames citológicos apresentou mais características de malignidade, como granulação predominantemente escassa (Hikasa *et al.*, 2000; Ozaki *et al.*, 2002).

Considerações finais:

O presente trabalho descreve dois casos raros de leucemia mastocítica canina e demonstra que o mastocitoma visceral apresenta maior agressividade e potencial de invasividade, conseqüentemente um quadro clínico pior que o mastocitoma cutâneo.

Referências:

COWGILL, E.; NEEL, J. Pleural fluid from a dog with marked eosinophilia. **Vet Clin Pathol**, v. 32, n. 3, p. 147-9, 2003. ISSN 0275-6382. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966467>>.

DAVIES, A. P. et al. Noncutaneous systemic mastocytosis and mast cell leukemia in a dog: case report and literature review. **Jornal of the American Animal Hospital Association**, v. 17, p. 361-368, 1981.

FOWLER, E. H. et al. Mast cell leukemia in three dogs. **Journal Am. Vet. Med. Assoc**, v. 149, n. 3, p. 281-285, 1966.

HARVEY, J. W. Bone marrow examination. In: HARVEY, J. W. (Ed.). **Atlas of veterinary hematology: blood and bone marrow of domestic animals**. 1^a: W.B. Saunders Company, 2001. cap. 7, p.93- 123. ISBN 0-7216-6334-6.

HIKASA, Y. et al. Connective tissue-type mast cell leukemia in a dog. **J Vet Med Sci**, v. 62, n. 2, p. 187-90, Feb 2000. ISSN 0916-7250. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720189>>.

LONDON, C. A.; SEGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 33, n. 3, p. 473-89, v, May 2003. ISSN 0195-5616. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12852232> >.

OZAKI, K. et al. Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs. **Vet Pathol**, v. 39, n. 5, p. 557-64, Sep 2002. ISSN 0300-9858. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243465> >.

PLIER, M. L.; MACWILLIAMS, P. S. Systemic Mastocytosis and mast cell leukemia. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G., *et al* (Ed.). **Scham's Veterinary Hematology**. 5ª: LippinCoft Williams and Wilkins, 2000. cap. 110, p.747-753.

RASKIN, R. E. Pele e tecido subcutâneo. In: RASKIN, R. E. e MEYER, D. J. (Ed.). **Citologia Clínica de Cães e Gatos**. 2: Sauders Elsevier, 2012. cap. 3, p.26-76.

STEFFEY, M. et al. Ureteral mast cell tumor in a dog. **J Am Anim Hosp Assoc**, v. 40, n. 1, p. 82-5, 2004 Jan-Feb 2004. ISSN 1547-3317. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736910> >.

THRALL, M. A. **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. Wiley-Blackwell, 2012. 762.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

4. Considerações finais:

Pela leucemia mastocítica ser uma doença silenciosa e de difícil diagnóstico, o mesmo ocorre na maioria das vezes tardiamente. Geralmente quando os animais são diagnosticados estão muito debilitados e refratários ao tratamento convencional, por isso os animais vão ao óbito ou são eutanasiados.

Esta doença só ocorre no caso de neoplasias de mastócitos com maior agressividade, ou seja, em casos de o mastocitoma ter maior grau de indiferenciação e maior potencial de fazer metástases e em casos que o tumor é reincidivante. E nestes casos é importante realizar o mielograma para o estadiamento da doença, possibilitando o diagnóstico precoce da leucemia, na tentativa de tornar o tratamento mais eficiente.

O mastocitoma visceral e mastocitomas disseminados são resistentes aos protocolos atuais e a literatura mostra que respondem inicialmente aos tratamentos, mas se tornam refringentes aos medicamentos e mais agressivos, levando o paciente a óbito.

5. Referências:

ALLAN, G. S. et al. Disseminated mastocitoma and mastocytomia in a dog. **Journal Am Vet Med Assoc**, v. 165, n. 4, p. 346-349, 1974.

ARAÚJO, M. R. et al. Histomorphological and immunohistochemical characterization of 172 cutaneous round cells tumours in dogs. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 32, n. 8, p. 772-780, 2012.

BAIN, B. J. Systemic mastocytosis and other mast cell neoplasms. **Br J Haematol**, v. 106, n. 1, p. 9-17, Jul

1999. ISSN 0007-1048. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444157>>.

BAKER, R.; LUMSDEN, J. H. **Color atlas of cytology of the dogs and cats**. 1ª. United State of America: Mosby, 2000. 288.

BOOK, A. P. et al. Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors. **Vet Radiol Ultrasound**, v. 52, n. 5, p. 548-54, 2011 Sep-Oct 2011. ISSN 1058-8183. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689203>>.

COHEN, D. et al. Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. **Cancer Res**, v. 34, n. 11, p. 2859-68, Nov 1974. ISSN 0008-5472. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4529096>>.

COUTO, C. G. Neoplasia selecionadas em cães e gatos. In: NELSON, R. W. e COUTO, C. G. (Ed.). **Medicina interna de pequenos animais**. 4: Mosby-Elsevier, 2009. cap. 82, p.1197-1207.

COWGILL, E.; NEEL, J. Pleural fluid from a dog with marked eosinophilia. **Vet Clin Pathol**, v. 32, n. 3, p. 147-9, 2003. ISSN 0275-6382. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966467> >.

DAVIES, A. P. et al. Noncutaneous systemic mastocytosis and mast cell leukemia in a dog: case report and literature review. **Jornal of the American Animal Hospital Association**, v. 17, p. 361-368, 1981.

FOWLER, E. H. et al. Mast cell leukemia in three dogs. **Journal Am. Vet. Med. Assoc**, v. 149, n. 3, p. 281-285, 1966.

GIANTIN, M. et al. Evaluation of tyrosine-kinase receptor c-KIT (c-KIT) mutations, mRNA and protein expression in canine leukemia: might c-KIT represent a therapeutic target? **Vet Immunol Immunopathol**, v. 152, n. 3-4, p. 325-32, Apr 2013. ISSN 1873-2534. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375718> >.

GOTLIB, J. et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. **Blood**, v. 121, n. 13, p. 2393-401, Mar 2013. ISSN 1528-0020. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325841> >.

HARVEY, H. J.; SYKES, G. Tracheal mast cell tumor in a dog. **J Am Vet Med Assoc**, v. 9, p. 1097-1100, 1982.

HARVEY, J. W. Bone marrow examination. In: HARVEY, J. W. (Ed.). **Atlas of veterinary hematology: blood and bone marrow of domestic animals**. 1ª: W.B. Saunders Company, 2001. cap. 7, p.93- 123. ISBN 0-7216-6334-6.

_____. Nonhematopoietic neoplasms. In: HARVEY, J. W. (Ed.). **Atlas of Veterinary Hematology**. 1ª. United States of America: W.B. Saunders Company, 2001. cap. 10, p.185-188.

HIKASA, Y. et al. Connective tissue-type mast cell leukemia in a dog. **J Vet Med Sci**, v. 62, n. 2, p. 187-90, Feb 2000. ISSN 0916-7250. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720189> >.

HORTA, R. S. et al. Estudo retrospectivo (2009 - 2012) de 1.045 exames citológicos de tecidos cutâneo e glandular subcutâneo de cães. **Clínica Veterinária**, n. 102, p. 70-76, 2013.

HOTTENDORF, G. H.; NIELSEN, S. W. Pathologic report of 29 necropsies on dogs with mastocytoma. **Pathology Vet**, v. 5, p. 102-121, 1968.

HOTTENDORF, G. H.; NIELSEN, S. W.; KENYON, A. J. Canine mastocytoma: I. Blood coagulation time in dogs with mastocytoma. **Pathology veterinary**, v. 2, n. 2, p. 129-141, 1965.

HOWARD, E. B. et al. Mastocytoma and gastroduodenal ulceration. **Pathology Vet**, v. 6, p. 146-158, 1969.

ISOTANI, M. et al. Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. **Vet Immunol Immunopathol**, v. 114, n. 1-2, p. 168-72, Nov 2006. ISSN 0165-2427. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908071>>.

IWATA, N. et al. Canine extracutaneous mast-cell tumours consisting of connective tissue mast cells. **J Comp Pathol**, v. 123, n. 4, p. 306-10, Nov 2000. ISSN 0021-9975. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11042002>>.

KOBAYASHI, M. et al. Canine intestinal mast cell tumor with c-kit exon 8 mutation responsive to imatinib therapy. **Vet J**, v. 193, n. 1, p. 264-7, Jul 2012. ISSN 1532-2971. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153896>>.

LETARD, S. et al. Gain-of-function mutations in the extracellular domain of KIT are common in canine mast cell tumors. **Mol Cancer Res**, v. 6, n. 7, p. 1137-45, Jul 2008. ISSN 1541-7786. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18644978>>.

LONDON, C. Mast cell cancer. In: WEISS, D. J. e WARDROP, K. J. (Ed.). **Veterinary Hematology**. 6^a: Wiley-Blackwell, 2010. cap. 68, p.483-490.

LONDON, C. A.; SEGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 33, n. 3, p. 473-89, v, May 2003. ISSN 0195-5616. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12852232>>.

LONDON, C. A.; THAMM, D. H. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J. e MACEWEN, E. G. (Ed.). **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 5^a. Philadelphia: Saunders, 2013. cap. 20, p.335-355.

LUND, J. E.; PARK, J. F. Focal mastocytosis in lymph nodes from a beagle dog. **Vet Pathology**, v. 15, p. 64-67, 1978.

MARCONATO, L. et al. Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement. **J Vet Intern Med**, v. 22, n. 4, p. 1001-7, 2008 Jul-Aug 2008. ISSN 0891-6640. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564225>>.

MATSUDA, A. et al. Glucocorticoid sensitivity depends on expression levels of glucocorticoid receptors in canine neoplastic mast cells. **Vet Immunol Immunopathol**, v. 144, n. 3-4, p. 321-

8, Dec 2011. ISSN 1873-2534. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908058>>.

MOORE, L. E. et al. Spinal mast cell tumor in a dog. **J Am Anim Hosp Assoc**, v. 38, n. 1, p. 67-70, 2002 Jan-Feb 2002. ISSN 0587-2871. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11804318>>.

NORTH, S.; BANKS, T. Mast cell tumors. In: NORTH, S. e BANKS, T. (Ed.). **Introduction to Small Animal Oncology**. 1: Saunders Elsevier, 2009. cap. 19, p.183-196.

OZAKI, K. et al. Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs. **Vet Pathol**, v. 39, n. 5, p. 557-64, Sep 2002. ISSN 0300-9858. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243465>>.

O'KEEFE, D. A. et al. Systemic mastocytosis in 16 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 2, n. 1, p. 75-80, 1987.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Vet Pathol**, v. 21, n. 5, p. 469-74, Sep 1984. ISSN 0300-9858. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6435301>>.

PETER, B. et al. The pan-Bcl-2 blocker obatoclax promotes the expression of Puma, Noxa, and Bim mRNA and induces apoptosis in neoplastic mast cells. **J Leukoc Biol**, v. 95, n. 1, p. 95-104, Jan 2014. ISSN 1938-3673. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052572>>.

PLIER, M. L.; MACWILLIAMS, P. S. Systemic Mastocytosis and mast cell leukemia. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G., et al (Ed.). **Scham's Veterinary Hematology**. 5^a: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. cap. 110, p.747-753.

RASKIN, R. E. Pele e tecido subcutâneo. In: RASKIN, R. E. e MEYER, D. J. (Ed.). **Citologia Clínica de Cães e Gatos**. 2: Saunders Elsevier, 2012. cap. 3, p.26-76.

REICH, R. R. et al. Mastocitoma cutâneo canino. Estudo de 45 casos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 56, n. 4, p. 441-448, 2004. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352004000400004>.

ROMANSIK, E. M. et al. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. **Vet Pathol**, v. 44, n. 3, p. 335-41, May 2007. ISSN 0300-9858. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491075>>.

SATO, A. F.; SOLANO, M. Ultrasonographic findings in abdominal mast cell disease: a retrospective study of 19 patients. **Vet Radiol Ultrasound**, v. 45, n. 1, p. 51-7, 2004 Jan-Feb 2004. ISSN 1058-8183. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15005361> >.

SCHULTZE, A. E. Interpretation of canine leukocyte responses. In: WEISS, D. J. e WARDROP, K. J. (Ed.). **Schalm's Veterinary Hematology**. 6: Willey Blackwell, 2010. cap. 48, p.321-333.

STEFANELLO, D. et al. Ultrasound-guided cytology of spleen and liver: a prognostic tool in canine cutaneous mast cell tumor. **J Vet Intern Med**, v. 23, n. 5, p. 1051-7, 2009 Sep-Oct 2009. ISSN 0891-6640. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19656285> >.

STEFFEY, M. et al. Ureteral mast cell tumor in a dog. **J Am Anim Hosp Assoc**, v. 40, n. 1, p. 82-5, 2004 Jan-Feb 2004. ISSN 1547-3317. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736910> >.

STOCKHAM, S. L.; BASEL, D. L.; SCHMIDT, D. A. Mastocytemia in

dogs with acute inflammatory diseases. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 15, n. 1, p. 16-21, 1983.

TAKAHASHI, T. et al. Inhibitory effects of glucocorticoids on proliferation of canine mast cell tumor. **J Vet Med Sci**, v. 59, n. 11, p. 995-1001, Nov 1997. ISSN 0916-7250. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9409514> >.

THRALL, M. A. **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. Wiley-Blackwell, 2012. 762.

VALENT, P. et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. **Leuk Res**, v. 25, n. 7, p. 603-25, Jul 2001. ISSN 0145-2126. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377686> >.

WELLE, M. M. et al. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Vet Dermatol**, v. 19, n. 6, p. 321-39, Dec 2008. ISSN 1365-3164. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980632> >.