

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**MASTOCITOSE SISTÊMICA EM UM CÃO – RELATO
DE CASO**

**MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO RESIDÊNCIA MÉDICO-
VETERINÁRIA**

Renata Medina Pinho

**Santa Maria, RS, Brasil
2014**

MASTOCITOSE SISTÊMICA EM UM CÃO – RELATO DE CASO

por

Renata Medina Pinho

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médico-Veterinária, Área de Concentração Patologia Clínica Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de
Especialista em Patologia Clínica Veterinária.

Preceptora: Prof^a.Dr^a.Cinthia Melazzo de Andrade Mazzanti

**Santa Maria, RS, Brasil
2014**

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-graduação em Residência Médico-Veterinária**

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Monografia
de Especialização Residência Médico-Veterinária**

MASTOCITOSE SISTÊMICA EM UM CÃO – RELATO DE CASO

elaborado por
Renata Medina Pinho

como requisito parcial para obtenção do grau de
Especialista em Patologia Clínica Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA:

Cynthia Melazzo A. Mazzanti, Dra. (UFSM)
(Presidente/Preceptor)

Verônica Souza Paiva Castro, Mestre. (UFSM)
(Examinador)

Cibele Lima Lhamas, Mestre. (UNIPAMPA)
(Examinador)

Francine Chimelo Paim, Dra. (UFSM)
(Examinador/Suplente)

Santa Maria, 30 de Abril de 2014.

AGRADECIMENTOS

E novamente me encontro nesta situação, agradecer por mais essa conquista, não seria diferente meu principal agradecimento, agradeço aos meus pais, Rosalvo e Isabel, e meus irmãos Raquel e Renã, desta vez um pouco mais distante de casa, mas com o incentivo, confiança e amor transmitidos por eles, meus dias se tornavam melhores e assim concluí a residência. Agradeço também a minha avó Therezinha pelo apoio e carinho. Obrigada a vocês de coração.

Agradeço as minhas amigas de longa data, principalmente a Cássia, Helena e Janaína, que pelo pouco tempo que tínhamos para nos encontrarmos quando retornava a minha cidade, sempre pude contar com a amizade e companhia delas, muito obrigada. E um agradecimento mais que especial a Babi, amiga de quatro patas, que sempre me recebeu na maior festa ao voltar para casa.

Agradeço a amiga Flavia e toda sua família pelo carinho e por me acolherem em suas casas no início da residência, quando cheguei perdida em Santa Maria, muito obrigada.

Agora o que dizer das pessoas que fizeram parte da minha rotina nesses dois anos de residência, agradeço a toda equipe do Hospital Veterinário Universitário e principalmente a equipe do LacVet: professores, pós graduandos, residentes, estagiários e funcionários, por todos os dias de trabalho e convívio. Aos estagiários, tenho um carinho muito especial por cada um deles. A professora Sonia e minha orientadora Cinthia, muito obrigada pelos ensinamentos e confiança depositada. As residentes Camila, Thaís e Lucimara, obrigada pelo convívio, amizade e parceria durante os dias de trabalho, a Daniele e Dona Devani meu muito obrigada pela amizade.

Diandra e Clarice obrigada por todos os momentos que passamos juntas, sei que fiz duas grandes amigas. Agradeço a banca, Verônica e Cibele, por aceitaram meu convite e principalmente pela amizade que conquistamos, tenho um grande carinho por vocês, obrigada.

RESUMO

Monografia de Residência Médico-Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

MASTOCITOSE SISTÊMICA EM UM CÃO – RELATO DE CASO

AUTORA: RENATA MEDINA PINHO

PRECEPTORA: CINTHIA MELAZZO DE ANDRADE MAZZANTI

Santa Maria, 30 de Abril de 2014.

O mastocitoma é considerado uma das neoplasias cutâneas mais frequentes em cães, com predisposição por algumas raças como Boxer, Pug, Labrador e Weimaraner, mas tem sido diagnosticado em cães de qualquer raça ou sem raça definida, não tendo predileção sexual e ocorrendo mais em cães de meia idade. O mastocitoma pode ser localizado ou disseminado (mastocitose sistêmica), acometendo principalmente o baço, fígado, intestino e medula óssea. Esta neoplasia é composta por mastócitos, que são células redondas com variado número de grânulos metacromáticos em seu citoplasma. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é considerada na maioria dos casos definitiva para morfologia celular, sendo necessária a avaliação histopatológica para graduação tumoral. Na realização do hemograma, podem estar presente eosinofilia, mastocitemia, neutrofilia e/ou anemia. Outros exames complementares podem ser realizados, como radiografia, ultrassonografia, perfis bioquímicos, análise de líquidos cavitários, quando este estiver presente, e biópsias. O presente estudo tem como objetivo relatar o caso de um canino com mastocitoma cutâneo associado a mastocitemia e posterior achado de mastocitose sistêmica. O animal apresentava um nódulo na região do esterno e havia presença de líquido torácico. Na PAAF do nódulo foi diagnosticado mastocitoma e na análise citológica do líquido havia mastócitos. Em adição, no esfregaço sanguíneo estavam presentes mastócitos, indicando mastocitemia, e na avaliação histopatológica, presença de mastocitose sistêmica. A partir da avaliação do caso clínico estudado, é possível concluir que é imprescindível a realização dos exames complementares disponíveis como auxílio no diagnóstico do mastocitoma e de suas possíveis complicações sistêmicas.

Palavras-chave: Mastócitos. Citologia. Hemograma.

ABSTRACT

Monograph on Veterinary Medical Residence
Postgraduate Program in Veterinary Medicine
Universidade Federal de Santa Maria

SYSTEMIC MASTOCYTOSIS IN A DOG – CASE REPORT

AUTHOR: RENATA MEDINA PINHO

PRECEPTRESS: CINTHIA MELAZZO DE ANDRADE MAZZANTI

Santa Maria, 30 de April de 2014.

The mast cell tumor is considered one of the most common skin tumors in dogs, with a predisposition for certain breeds such as Boxer, Pug, Labrador and Weimaraner, but has been diagnosed in dogs of any breed or mixed breed, having no sex predilection and most frequently occurs in dogs midlife. The mast cell tumor can be localized or disseminated (systemic mastocytosis), affecting mainly the spleen, liver, intestine and bone marrow. This neoplasm is composed of mast cells, which are round cells with varied number of metachromatic granules in their cytoplasm. A fine needle aspiration (FNA) is considered in most cases definitive for cell morphology, and the realization of the histopathological assess is required for tumour grade. In the complete blood count, eosinophilia may be present, mastocitemia, neutrophilia and/or anemia. Other additional tests may be performed as radiography, ultrasonography, biochemical profiles, analysis of cavity fluid, when it is present, and biopsies. This study aims to report the case of a canine cutaneous mast cell tumors associated with mastocitemia and subsequent finding of systemic mastocytosis. The animal had a lump in sternum area and had the presence of thoracic fluid. In FNA of the nodule was diagnosed mastocytoma and in the cytologic analysis of the fluid had mast cells. In addition, in the blood smears mast cells were present, indicating mastocitemia, and in the histopathological assessment was found systemic mastocytosis. From the evaluation of this case report, we conclude that it is indispensable to perform additional tests available to aid in diagnosis of mastocytoma and its possible systemic complications.

Keywords: Mast cells. Cytology. Complete blood count.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Mastocitoma cutâneo canino. Na citologia estão presentes vários mastócitos com núcleos redondos a discretamente ovais, quantidade moderada de citoplasma contendo grande quantidade de grânulos metacromáticos. Panótico. Objetiva de 100x.....11
- Figura 2 – Presença de infiltrado inflamatório eosinofílico (setas). PAAF de um mastocitoma cutâneo canino. Panótico. Objetiva de 100x.....12

CAPÍTULO I

- Figura 1 – Canino, fêmea, da raça pinscher, com oito anos de idade, nódulo na região do esterno.....25
- Figura 2 – A: Líquido torácico com células redondas e hemácias. Panótico. Objetiva de 40x.; B: Punção aspirativa por agulha fina de nódulo na região do esterno, são visualizadas células redondas com poucos grânulos metacromáticos no citoplasma. Panótico. Objetiva de 100x.; C: Mastócito em sangue periférico. Panótico. Objetiva de 100x.....26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 CAPÍTULO I	16
Manuscrito	16
Resumo	17
Abstract	18
Introdução	19
Metodologia	19
Resultados e discussão	21
Conclusão	23
Referências	23
3 CONCLUSÃO	27
4 REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

Mastócitos são derivados de células pluripotentes da medula óssea que expressam o antígeno CD34⁺ (GOLKAR E BERNHARD, 1997), e iniciam sua diferenciação sob a influência do SCF e da IL – 3 (ROBBIE-RYAN E BROWN, 2002) a partir de uma linhagem distinta dos monócitos e macrófagos e dos precursores dos granulócitos. São células de vida longa e estão presentes em reações de hipersensibilidade, fibrose e outras reações inflamatórias em tecidos (STOCKHAM E SCOTT, 2011). Os mastócitos são células imunorreguladoras da imunidade adquirida pela IgE com efeitos benéficos ou resposta inapropriada do organismo (WEDEMEYER E GALLI, 2000).

O crescimento e maturação dos mastócitos dependem de diversos fatores como origem do tecido, uso de células mononucleares ou CD34⁺ ou através do SCF combinado com outras citocinas (KIRSHENBAUM, 2000). As citocinas importantes no desenvolvimento e maturação dos mastócitos incluem interleucina (IL) – 3, IL – 6, IL – 4 e o SCF, entre outros (AUSTEN E BOYCE, 2001). Sua maturação é dependente de fatores microambientais produzidos pelos tecidos nos quais eles residem (METCALFE et al., 1997). O crescimento e desenvolvimento dos mastócitos são regulados por uma substância denominada fator de crescimento de células precursoras ou kit ligante, controlando a apoptose, produção, desgranulação e quimiotaxia dos mastócitos. Outra via também responsável pela produção dos mastócitos envolve as citocinas originadas de células T (Tizard, 2002).

Os mastócitos deixam a medula óssea em um estado imaturo e migram para muitos tecidos, como pele, trato respiratório e gastrointestinal (especialmente tecidos com contato primário com antígenos estranhos), e em seguida amadurecem em mastócitos de tecido (AUSTEN E BOYCE, 2001). Quando nos tecidos, os precursores diferenciam-se em mastócitos, entram em mitose ou morrem (STOCKHAM E SCOTT, 2011).

Os grânulos dos mastócitos contêm mediadores primários do processo inflamatório, entre eles: histamina, heparina, calicreínas, proteases neutras, fator quimiotático de neutrófilos. Os mediadores secundários são os leucotrienos, as prostaglandinas, os tromboxanos, fator de necrose tumoral alfa, bradicinina, fator

ativador plaquetário e as interleucinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 1995). Os mastócitos são responsáveis por estocar toda a histamina presente nos tecidos normais (WEDEMEYER E GALLI, 2000).

A desgranulação dos mastócitos libera mediadores que possuem diferentes atividades biológicas, como aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, broncoconstrição, estimulação nervosa, fibrose, angiogênese e adesão e migração de leucócitos (METCALFE et al., 1997).

Os grânulos dos mastócitos coram-se metacromaticamente com corantes básicos como Azul de Toluidina e Giemsa, e esses grânulos são aqueles que provavelmente possuem proteoglicanos como sulfato de condroitina e heparina (WEDEMEYER E GALLI, 2000). Essa capacidade de se corarem deve-se à afinidade que os proteoglicanos têm pelos corantes básicos. Para fixação dos mastócitos deve-se evitar a desgranulação artificial que pode ser causada por fixadores aquosos (SCOTT E STOCKHAM, 2000).

Morfologicamente os mastócitos apresentam-se como células arredondadas quando no tecido conjuntivo, nos vasos são alongadas a ovoides e nas fibras dermais são fusiformes, estreladas ou filiformes. Quando maduro, o mastócito é uma célula grande, poligonal ou oval, de 15 a 20 micrômetros com citoplasma levemente eosinofílico contendo grânulos no seu interior, núcleo basofílico, levemente excêntrico e relativamente grande com quatro a sete micrômetros de diâmetro e um ou mais nucléolos podem estar presentes (YONG, 1997).

A proliferação de mastócitos está associada com desordens inflamatórias, alérgicas ou neoplásicas, esta última se manifesta tanto como uma proliferação cutânea de mastócitos na pele e subcutâneo, ou menos frequente como uma desordem sistêmica, na qual os mastócitos invadem os órgãos internos. Os infiltrados neoplásicos de mastócitos são encontrados mais frequentemente nos linfonodos, baço, fígado, trato gastrointestinal e medula óssea. Tem sido observado infiltrado em praticamente todos os órgãos e dentro de cavidades corpóreas (PLIER E MACWILLIAMS, 2000).

Quando é encontrado um mastócito no esfregaço sanguíneo ou na capa leucocitária de animais domésticos, esse achado é indicativo de mastocitemia. Segundo Plier e MacWilliams (2000), os mastócitos circulantes são observados em associação com anemias regenerativas, desordens inflamatórias ou alérgicas,

neoplasias não mastocíticas, mastocitose sistêmica e leucemia de mastócitos em cães. As doenças que podem causar mastocitemia estão divididas em não neoplásicas e neoplásicas. As doenças não neoplásicas são as inflamatórias, como a enterite (especialmente por parvovírus), pericardite e pleurite fibrinosa, peritonite bacteriana, pneumonia por aspiração, necrose pancreática aguda, anemias hemolíticas imunes, insuficiência renal associada à inflamação aguda e doenças de pele (hipersensibilidade a picada de pulga, atopia e alergia alimentar). As neoplásicas são os mastocitomas cutâneos, mastocitomas viscerais e leucemia de mastócitos (STOCKHAM E SCOTT, 2011).

O mastocitoma está entre as neoplasias cutâneas mais comuns em cães e gatos. Ocorre em qualquer localização anatômica e em animais de idades variadas (DENICOLA, 2009). O mastocitoma compreende de 7 a 21% dos tumores cutâneos caninos e 11 a 27% das neoplasias malignas, ocorrendo principalmente em caninos com idade média de 8-9 anos (VAIL, 1996) e não existe predileção por sexo (SCOTT et al., 1996).

A causa dos mastocitomas ainda não está totalmente esclarecida, mas há evidências de que existam mutações no ponto do gene c-kit, que codifica o domínio justamembrana do receptor tirosina-quinase em mastócitos neoplásicos de cães (REGUERA et al., 2000). A mutação principal encontrada foi a duplicação que causa fosforilação constitutiva do receptor, sem a necessidade da ligação com o fator de células-tronco (SCF), explicando o crescimento descontrolado dos tumores e a relação positiva das duplicações com a malignidade do mastocitoma (ZEMKE et al., 2002).

Os tumores são mais comumente observados no tronco e membros de cães. Geralmente esses tumores são solitários, não encapsulados e altamente infiltrativos na derme e tecido subcutâneo (RASKIN, 2011). As neoplasias frequentemente são solitárias, contudo 11 a 14% dos cães apresentam lesões múltiplas (VAIL, 1996).

O mastocitoma é um tumor sólido composto por uma infiltração densa de mastócitos que se espalham através da circulação sanguínea e linfática (PATNAIK E EHLER, 1986). Embora essas neoplasias pareçam macroscopicamente massas bem delimitadas, as suas margens microscópicas estendem-se bastante além da massa palpável (MACY E MACEWEN, 1989). A aparência clínica pode variar amplamente e o mastocitoma dérmico poder ser bem circunscrito, elevado e firme ou com a

superfície eritematosa ou ulcerada, podendo haver invasão do tecido subcutâneo. Sendo assim, não é possível identificar uma lesão cutânea como mastocitoma apenas pela sua aparência (LONDON E SEGUIN, 2003).

A maioria dos mastocitomas ocorrem na derme e tecido subcutâneo (WELLE et al, 2008), quando ocorre mastocitoma visceral (mastocitose sistêmica ou disseminada) é quase sempre resultante de um tumor cutâneo primário pouco diferenciado, sendo caracterizado como metástase. Sendo assim, um aumento do número de mastócitos no tecido (mastocitose) ou no sangue (mastocitemia) pode representar tanto um estado reativo quanto neoplásico (STOCKHAM E SCOTT, 2011).

Citologicamente, são encontradas células redondas com núcleos redondos a discretamente ovais, localizados na região central, com quantidade moderada de citoplasma, contendo grânulos pequenos metacromáticos (Figura 1). O padrão de cromatina nuclear é finamente puntiforme e uniforme e, nos tumores menos diferenciados, pode apresentar-se com condensação irregular (DENICOLA, 2009).

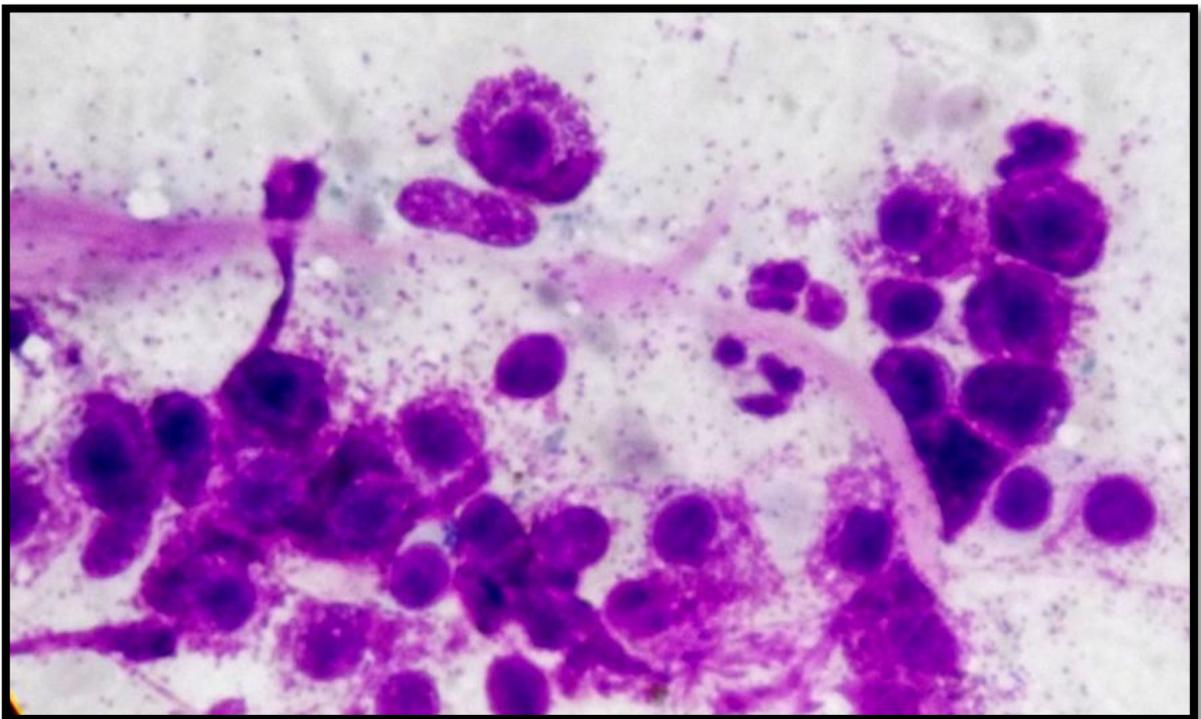


Figura 1 – Mastocitoma cutâneo canino. Na citologia estão presentes vários mastócitos com núcleos redondos a discretamente ovais, quantidade moderada de citoplasma contendo grande quantidade de grânulos metacromáticos. Panótico. Objetiva de 100x. Fonte: Renata Medina Pinho (2013).

As células tumorais caninas variam com relação ao grau de granularidade e de atipia nuclear. Os mastocitomas caninos de grau I (bem diferenciados) apresentam inúmeros grânulos metacromáticos distintos com núcleo pequeno e uniforme. As neoplasias com poucos grânulos nos mastócitos e o núcleo variando em forma e tamanho, são considerados mastocitomas de grau II (intermediário). O mastocitoma de grau III (pouco diferenciado) apresenta mastócitos com poucos a nenhum grânulo citoplasmático e o núcleo apresenta acentuada atipia com figuras mitóticas. Há também anisocariose, cromatina condensada e múltiplos nucléolos proeminentes. As bordas citoplasmáticas dos mastócitos de grau III são muitas vezes imperceptíveis e células gigantes binucleadas são mais observadas neste grau. Eosinófilos são mais numerosos nos tumores caninos do que nos felinos (Figura 2). O fundo da lâmina é usualmente recoberto por grânulos das células que se romperam e essa desgranulação pode estar associada à hemorragia, necrose vascular, edema e colagenólise (RASKIN, 2011).

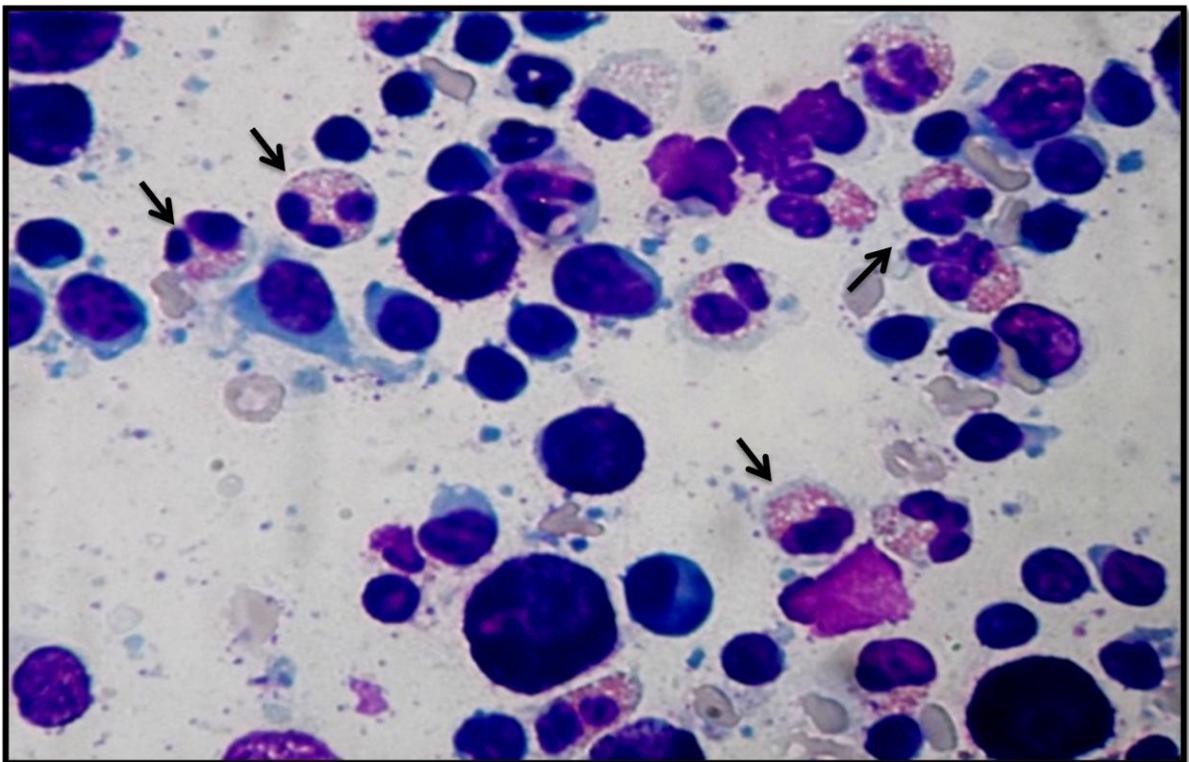


Figura 2 – Presença de infiltrado inflamatório eosinofílico (setas). PAAF de um mastocitoma cutâneo canino. Panótico. Objetiva de 100x. Fonte: Renata Medina Pinho (2013).

Segundo Goldschmidt e Hendrick (2002), nos mastocitomas pouco diferenciados, a presença de eosinófilos pode auxiliar no diagnóstico, evitando o diagnóstico apenas de células redondas sem especificação da célula de origem. O diagnóstico de mastocitoma é relativamente simples, há bastante celularidade nas amostras citológicas e as células redondas possuem grânulos metacromáticos finos a grosseiros (DENICOLA, 2009).

A classificação do mastocitoma é baseada na avaliação histológica, baseando-se na avaliação do índice mitótico, grau de granularidade e de anisocitose (YAGER et al., 1993). Estágio clínico do tumor, localização, taxa de crescimento, raça, recorrência e sinais clínicos, juntamente com o grau histológico auxiliam na determinação do comportamento biológico (VAIL, 1996). Para caracterização do comportamento biológico do tumor é importante a identificação de possíveis metástases nos linfonodos regionais ou em órgãos parenquimatosos (DENICOLA, 2009).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) há quatro estágios clínicos para mastocitomas caninos:

Estágio 1 – Um tumor confinado à derme, sem envolvimento dos linfonodos regionais.

Estágio 2 – Um tumor confinado à derme, com envolvimento dos linfonodos regionais.

Estágio 3 – Múltiplos tumores na derme ou grande neoplasia infiltrativa com ou sem envolvimento dos linfonodos regionais.

Estágio 4 – Qualquer tumor com metástase à distância ou recidiva com metástase (incluindo sinais sistêmicos).

Nos mastocitomas os achados laboratoriais são inespecíficos, podendo ser encontrados eosinofilia, basofilia, infiltração da medula óssea e mastocitemia, onde os mastócitos são observados no esfregaço sanguíneo. O número de mastócitos encontrados no esfregaço sanguíneo deve ser considerado descritivo e não quantitativo, pois a quantidade de sangue examinada não é constante ou é desconhecida (STOCKHAM E SCOTT, 2011).

Outros achados significativos incluem linfopenia associada a estresse ou corticosteroides exógenos, desvio à esquerda acompanhado de processo inflamatório, anemia, neutrofilia ou neutropenia e leucopenia. Nos perfis bioquímicos

não têm sido observadas alterações (PLIER E MACWILLIAMS, 2000). Eosinopenia também pode ser observada e é causada por fatores quimiotáticos e IL-5 que são produzidos por mastócitos (ABBAS et al., 2000) e a anemia pode estar presente secundária ao hiperesplenismo ou sangramento gastrointestinal.

O diagnóstico é realizado pela PAAF, sendo provavelmente o método mais fácil e simples, são utilizadas colorações de rotina como panótico rápido ou colorações especiais, como por exemplo, Azul de Toluidina, Giemsa e Azul de Metileno. Os diagnósticos diferenciais incluem outros tumores de células redondas como o plasmocitoma, histiocitoma e o melanoma amelanótico.

Para maiores avaliações devem ser realizados hemograma completo, perfil bioquímico, aspirado de medula óssea, radiografia e ultrassonografia, punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou biopsia de lesões suspeitas, análise de líquido pleural ou peritoneal, fornecendo informações para o estágio clínico, tratamento e prognóstico (PLIER E MACWILLIAMS, 2000). A avaliação da capa leucocitária, aspirados de medula óssea, linfonodos aumentados ou órgãos abdominais (principalmente o baço) podem auxiliar na detecção de doença sistêmica (mastocitose sistêmica) (TYLER et al., 2009). Em cães, o mastocitoma pode disseminar para linfonodo, baço, fígado, medula óssea, sangue e outros tecidos, quando poucos mastócitos estão presentes nesses locais potenciais de metástase, fica difícil ou impossível determinar se a mastocitose representa neoplasia metastática, hiperplasia de mastócito ou um estado não patológico (STOCKHAM E SCOTT, 2011).

Os sinais clínicos são causados pela liberação de histamina, heparina e outras aminas vasoativas pelas células tumorais. Ulceração gástrica foi encontrada entre 35% e 83% dos cães que foram necropsiados. Elevados níveis de histamina, estimulam receptores de H_2 em células parietais, produzindo ácido gástrico excessivamente, levando ao desenvolvimento de úlceras. Como consequência, vômito, anorexia, melena e dor abdominal podem estar presentes (FOX et al., 1990). Segundo Vail (1996), o fenômeno chamado de Darier ocorre quando o mastocitoma é manipulado, liberando aminas vasoativas pelos mastócitos ocasionando edema e eritema ao redor do tumor.

O tratamento do mastocitoma inclui excisão cirúrgica, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação destas. Para aliviar os sinais sistêmicos podem

ser administrados anti-histamínicos e protetores gastrintestinais (PLIER E MACWILLIAMS, 2000).

Mastocitomas que apresentam crescimento lento e permanecem por longos períodos possuem melhor prognóstico, enquanto que os localizados nas regiões inguinal e perineal possuem comportamento biológico mais agressivo (VAIL, 1996). O prognóstico para cães varia de acordo com o grau histológico e o estágio clínico (RASKIN, 2011). Segundo BOSTOCK (1973), não há diferença significativa em relação à sobrevida, ao comparar cães com mastocitoma em diferentes regiões do corpo. Cães portadores de mastocitoma tem uma taxa de mortalidade, associada com recorrência ou metástases, variando de 13% a 94%, dependendo da localização histológica do tumor (MACY, 1985). O fator prognóstico mais consistente na avaliação de cães com mastocitoma é a classificação histológica, que correlaciona-se significativamente com a sobrevida. Segundo FURLANI (2008), em um estudo onde 11 animais possuíam mastocitoma grau I, nove sobreviveram no mínimo 213 dias após a consulta, enquanto que, dos nove cães com mastocitoma grau III, apenas três apresentaram esta mesma sobrevida. Também cães que não completaram a quimioterapia ou que não foram submetidos a qualquer modalidade terapêutica apresentaram sobrevida significativamente menor.

Para determinar o prognóstico dos mastocitomas outros critérios também têm sido utilizados como a presença de regiões organizadoras nucleares argirofílicas e ploidia de DNA que medem o grau de proliferação celular (GOLDSCHIMIDT E HENDRICK, 2002).

Considerando a alta prevalência clínica que este tumor cutâneo tem nos cães, este trabalho teve como objetivo descrever o mastocitoma cutâneo, diagnosticado pela PAAF, associado a mastocitemia e análise citológica de líquido torácico com a presença deste tipo celular, demonstrando a ocorrência de mastocitose sistêmica.

2 CAPÍTULO I

MANUSCRITO

Os resultados desta monografia são descritos na forma de nota e formatado de acordo com a revista a qual será submetida:

Mastocitose sistêmica em um cão – Relato de caso

Autores: Renata Medina Pinho¹ Cibele Lima Lhamas² Thaís Mann¹ Lucimara Sprandel¹ Guilherme Lopes Dornelles² Cinthia Melazzo Mazzanti^{2*}

¹ Residência em Área Profissional de Saúde – Medicina Veterinária, Ênfase em Patologia Clínica, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS.

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, CCR, UFSM, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil. E-mail: cmelazzomazzanti@gmail.com. *Autor para correspondência.

1 **Mastocitose sistêmica em um cão – Relato de caso**

2 **Systemic mastocytosis in a dog - Case report**

3 **Renata Medina Pinho¹ Cibele Lima Lhamas² Thaís Mann¹ Lucimara Sprandel¹**

4 **Guilhermes Lopes Dornelles² Cinthia Melazzo Mazzanti^{2*}**

5
6 **-NOTA-**

7 **RESUMO**

8 O mastocitoma é uma das neoplasias cutâneas de maior ocorrência em cães, não
9 havendo predileção por raça, sexo ou idade. Algumas raças como Boxer, Pug, Boston Terrier,
10 Labrador e Weimaraner tem uma maior predisposição ao desenvolvimento desta neoplasia,
11 assim como cães de meia idade. O tumor pode ser localizado ou disseminado (mastocitose
12 sistêmica) e ter envolvimento de órgãos como baço, fígado e intestino. É uma neoplasia de
13 células redondas, sendo essas células denominadas de mastócitos e originárias do sistema
14 hematopoiético. Essas células quando observadas na circulação sanguínea, despertam atenção,
15 pois são encontradas em condições patológicas, como no caso de animais com mastocitoma.
16 A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um importante método auxiliar de diagnóstico,
17 permitindo identificação precisa da morfologia do mastocitoma, sendo fundamental a
18 realização do hemograma, onde podem ser observados os mastócitos em esfregaço sanguíneo.
19 Este trabalho tem como objetivo relatar o caso de um cão diagnosticado citologicamente com
20 mastocitoma associado à mastocitemia, por observação em esfregaço sanguíneo e análise de
21 líquido torácico com a presença de mastócitos e posterior achado de mastocitose sistêmica na
22 avaliação histopatológica. Destaca-se a grande importância da avaliação citopatológica como

¹ Residência em Área Profissional de Saúde – Medicina Veterinária, Ênfase em Patologia Clínica, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS.

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, CCR, UFSM, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil. E-mail: cmelazzomazzanti@gmail.com .*Autor para correspondência.

1 diagnóstico inicial de triagem e exame histopatológico para diagnóstico definitivo e posterior
2 intervenção clínica.

3

4 **Palavras-chave:** mastócitos, neoplasias, cães.

5

6 **ABSTRACT**

7 The mast cell is one of the most frequent cutaneous neoplasms in dogs, with no
8 predilection for race, sex or age. Some breeds such as Boxer, Pug, Boston Terrier, Labrador
9 and Weimaraner has a greater predisposition to the development of this neoplasm, as well as
10 middle-aged dogs. The tumor may be localized or disseminated (systemic mastocytosis) and
11 have involvement of organs such as the spleen, liver and intestine. It is a round cell neoplasm,
12 and these cells called mast cells and originating in the hematopoietic system. Observed when
13 these cells into the bloodstream, arouse attention, they are found in pathological conditions
14 such as in the case of animals with mastocytoma. A fine needle aspiration (FNA) is an
15 important auxiliary diagnostic method, allowing precise identification of mast cell
16 morphology, being essential to the complete blood count, where mast cells can be observed in
17 blood smears. This study aims to report the case of a dog diagnosed with cytologically
18 mastocytoma associated with mastocitemia by blood smear observation and analysis of
19 thoracic fluid with the presence of mast cells and subsequent finding of systemic mastocytosis
20 in histopathological evaluation. Highlights the importance of Cytology as an initial diagnostic
21 screening and histopathological examination for definitive diagnosis and subsequent clinical
22 intervention.

23

24 **Key words:** mast cells, cancer, dogs.

25

1 O mastocitoma é considerado a neoplasia cutânea mais frequente no cão, de etiologia
2 desconhecida, compreendendo 7 a 21% dos tumores cutâneos caninos e 11 a 27% das
3 neoplasias malignas nesta espécie. Ocorre principalmente em cães com idade média de 8-9
4 anos, sem predileção por sexo (SCOTT et al., 1996). As raças mais predispostas ao
5 desenvolvimento do mastocitoma são o Boxer, Pug, Boston Terrier, Weimaraner e Labrador
6 (MEUTEN, 2002). O mastocitoma é um tumor sólido composto por uma infiltração densa de
7 mastócitos que se espalham através da circulação sanguínea e linfática (PATNAIK &
8 EHLER, 1986).

9 Os mastócitos residem no tecido conjuntivo e são células de origem hematopoiética de
10 longa vida e, após sua maturação, mantêm a capacidade de proliferação (ZAPPULLA et al.,
11 2002). São células que estão distribuídas por toda a superfície corporal encontrando-se em
12 alta concentração na derme (GOLDSCHIMIDT & SHOFER, 1992). Quando essas células são
13 observadas em concentração anormal no sangue periférico é caracterizado como mastocitemia
14 (STOCKHAM & SCOTT, 2011). Citologicamente os mastócitos são células redondas com
15 núcleos geralmente redondos a discretamente ovais, localizados na região central, com
16 quantidade moderada de citoplasma, contendo grânulos pequenos metacromáticos
17 (DENICOLA, 2009).

18 O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de um cão diagnosticado com mastocitoma
19 cutâneo associado a mastocitemia e presença destas células no líquido torácico sendo
20 posteriormente observada mastocitose sistêmica à avaliação histopatológica.

21 Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Santa Maria um
22 canino, fêmea, da raça pinscher, com oito anos de idade. O animal apresentava dispneia,
23 tentativas de vomitar e hiporexia, sendo também observada a presença de um nódulo
24 localizado na região do esterno (Figura 1). Ao exame físico, o animal apresentava apatia,
25 hipertermia, ausculta cardíaca abafada e estado nutricional e de hidratação adequados.

1 À radiografia de tórax foi observada severa efusão pleural, impedindo a avaliação da
2 silhueta cardíaca e do padrão pulmonar. Após drenagem do líquido torácico, nova radiografia
3 foi realizada e a efusão pleural persistia nos lobos craniais do pulmão. Ao ultrassom foi
4 observado que os lobos pulmonares craniais estavam consolidados com heterogeneidade,
5 sendo sugestivo de neoplasia.

6 O líquido drenado foi encaminhando ao Laboratório de Análises Clínicas da UFSM,
7 onde foi evidenciado grande quantidade de células redondas sugestivas de mastócitos, a
8 maioria sem grânulos intracitoplasmáticos (Figura 2A). Havia figuras de mitose, neutrófilos,
9 macrófagos e hemácias. A proteína total estava elevada, com valor de 4,0g/dL e densidade de
10 1.022. A contagem total de células nucleadas era de 50.800/ μ L, sendo classificada como
11 efusão neoplásica.

12 Foi realizada PAAF do nódulo na região do esterno. Na citologia evidenciou-se grande
13 quantidade de células redondas, apresentando intensa anisocitose e anisocariose, nucléolos
14 evidentes e angulares, cromatina nuclear grosseira, binucleação e figuras de mitose. Raras
15 células apresentavam granulações metacromáticas intracitoplasmáticas (Figura 2B). Os
16 achados citopatológicos sugerem mastocitoma pouco diferenciado.

17 Ao exame hematológico, o eritograma estava dentro dos valores de referência para a
18 espécie, porém foi observado trombocitopenia. Em relação ao leucograma havia uma
19 leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda regenerativo e monocitose. Na análise do
20 esfregaço sanguíneo foram encontrados mastócitos (Figura 2C), monócitos ativados e
21 linfócitos reativos. Nas provas bioquímicas não foram observadas alterações significativas.

22 Foi instituído tratamento sintomático e esclarecido ao proprietário que após
23 estabilização do quadro clínico do animal, o tratamento indicado seria a utilização de
24 quimioterápicos. Após dois dias o animal retornou para avaliação, ainda apresentava vômitos
25 e uma piora do quadro clínico. Foi internado e realizada nova radiografia torácica, na qual foi

1 observada radiopacidade em lobos craniais do pulmão e mediastino cranial, evidência de linha
2 lobular sugestiva de efusão pleural indicando uma piora no quadro clínico em relação ao
3 exame anterior, devido a situação clínica desfavorável, o proprietário optou pela eutanásia.

4 O animal foi encaminhado para a necropsia e no exame histopatológico foi confirmado
5 o mastocitoma do nódulo na região do esterno, sendo graduado como mastocitoma de grau
6 III. Também foram observadas metástases no baço, fígado, linfonodos gástricos, mediastino e
7 músculo intercostal e no pulmão apenas atelectasia pulmonar multifocal acentuada.

8 O mastocitoma é frequentemente diagnosticado em cães, sendo considerada a
9 neoplasia cutânea mais frequente, segundo SCOTT et al (1996), ocorrendo em cães com idade
10 média de 8-9 anos, estando de acordo com a idade do animal deste relato. A localização mais
11 frequente desse tipo de neoplasia são os membros e tronco de cães (RASKIN, 2011), assim
12 como a localização do nódulo observada neste caso.

13 Na análise do líquido torácico, foi observada grande quantidade de células redondas
14 (mastócitos), a maioria sem grânulos intracitoplasmáticos bem como figuras de mitose,
15 neutrófilos, macrófagos e hemácias. Neutrófilos maduros, monócitos/macrófagos em vários
16 estados de ativação, células mesoteliais, linfócitos em reduzido número e raros eosinófilos e
17 mastócitos são normalmente encontrados em derrames cavitários (DEWHURST &
18 PAPASOULIOTIS, 2005). No líquido analisado havia grande quantidade de mastócitos e,
19 segundo COWELL (2009), mastocitomas no interior de cavidades podem causar efusões e
20 esfoliar mastócitos para o local.

21 Como descrito por RASKIN (2011), o líquido analisado é classificado como efusão
22 neoplásica devido à presença de células neoplásicas na análise citológica e as seguintes
23 características encontradas na literatura como a proteína total acima de 2,5g/dL, a densidade
24 acima de 1.017 e contagem total de células nucleadas variáveis.

1 Na citologia realizada pela PAAF foi observada grande quantidade de células
2 redondas que apresentavam intensa anisocitose e anisocariose, nucléolos evidentes e
3 angulares, cromatina nuclear grosseira, binucleação e figuras de mitose. Poucas células com
4 vários grânulos metacromáticos, sendo a maioria das células sem grânulos
5 intracitoplasmáticos, características citológicas que corroboram com a literatura já descrita.

6 No leucograma havia leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda regenerativo e
7 monocitose. Essas alterações podem estar associadas com os fatores de crescimento e
8 mediadores pró-inflamatórios liberados pelos mastócitos (METCALFE et al., 1995).

9 Mastócitos não são normalmente encontrados no sangue (HARVEY, 2012), pois estes
10 se desenvolvem em tecidos, ao contrario do que foi presenciado neste relato, no qual foi
11 observado mastócitos no esfregaço sanguíneo, sugerindo tratar-se de possível metástase.
12 Segundo HARVEY (2012), baixa concentração de mastócitos pode ser encontrada no sangue
13 de cães com doença inflamatória, necrose, anemia regenerativa grave, injúria tecidual e em
14 associação com mastocitoma não cutâneo ou cutâneo, sendo este último a causa da
15 mastocitemia do animal deste caso.

16 Após o início do tratamento o animal apresentou vômito e seu quadro clínico piorou.
17 A ocorrência de vômito e diarreia podem estar associados com a liberação de histamina pelos
18 mastócitos e estímulo dos receptores H₂ das células parietais do estômago, resultando em
19 excessiva secreção de ácido clorídrico, o que pode resultar em gastrite crônica com
20 espessamento da mucosa gástrica, vômitos, emagrecimento e redução do apetite (LONDON
21 & THAMM, 2013; WELLE et al., 2008).

22 Os achados de necropsia e o histopatológico revelaram presença de metástase em
23 órgãos. Segundo SANTOS et al (2010) a mastocitose sistêmica ocorre quando há
24 envolvimento de outros órgãos além da pele e os tecidos extracutâneos mais acometidos são
25 baço, fígado, linfonodo, trato gastrointestinal e medula óssea.

1 O mastocitoma cutâneo é uma neoplasia de ocorrência comum em cães, sendo
2 possível a realização do diagnóstico através da avaliação citológica, contudo a graduação da
3 neoplasia deve ser obtida através do exame histopatológico. Outros exames complementares,
4 como hemograma e análise de líquido cavitário, devem ser realizados para uma análise mais
5 criteriosa da situação clínica e se há envolvimento sistêmico e assim definir o melhor
6 tratamento e o prognóstico de vida do animal.

7

8 **REFERÊNCIAS**

9

10 COWELL, R.L. et al. **Diagnóstico Citológico e Hematologia de Cães e Gatos**. 3.ed. São
11 Paulo: Editora MedVet, 2009. 476 p.

12 DENICOLA, D. B. Células Redondas. In: COWELL, R. L. et al. **Diagnóstico citológico e**
13 **hematologia de cães e gatos**. 3.ed. São Paulo: MedVet, 2009. Cap.4, p. 68-77.

14 DEWHURST, E.; PAPASOULIOTIS, K. Body cavity effusions. In: VILLIERS, E AND
15 BLACKWOOD, L, BSAVA. **Manual of Canine and Feline Clinical Pathology**. 2.ed.
16 Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association, 2005. p. 340-363.

17 GOLDSCHIMIDT, M.H.; SHOFER, F.S. **Skin tumors of the dog and cat**. 1.ed. Oxford:
18 Pergamon Press, 1992. 316p.

19 HARVEY, J.W. **Veterinary hematology**: a diagnostic guide and color atlas. 1.ed. St. Louis:
20 Elsevier, 2012. p.360.

21 LONDON C.A.; THAMM D.H. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.;
22 PAGE, R. L. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 5th ed.
23 Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2013. p.335-355.

24 METCALFE, D.; MEKORI, J.; ROTTEM, M. Mast cell ontogeny and apoptosis.
25 **Experimental Dermatology**, v.4, n.4, p.227-230, 1995.

- 1 MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4th ed. Ames: Iowa State, 2002.
- 2 PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading
3 and survival. **Vet. Pathol.** ed.21, p.469-474, 1986.
- 4 RASKIN, R.E.; **Citologia clínica de cães e gatos: atlas colorido e guia de interpretação**.
5 2ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 450p.
- 6 SANTOS, G. C.; MELO, J. R. C.; ANDRADE, M. V. M. Mastocitose Sistêmica – Relato de
7 Caso. **Ver Med Minas Gerais.** v. 20, p. 437-441, 2010.
- 8 SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C. E. **Dermatologia de pequenos animais**. 5.ed.
9 Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. Cap.19. p.926 – 1054.
- 10 STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. 2.ed.
11 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 719p.
- 12 WELLE M.M. et al. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features,
13 pathology and treatment. **Journal Compilation ESDV and ACVD.** v.19(6) p. 321-339.
14 2008.
- 15 ZAPPULLA, J.P. et al. Mast cells: new targets for multiple sclerosis therapy? **Journal of**
16 **Neuroimmunology**, v.131, p. 5-20, 2002.
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25

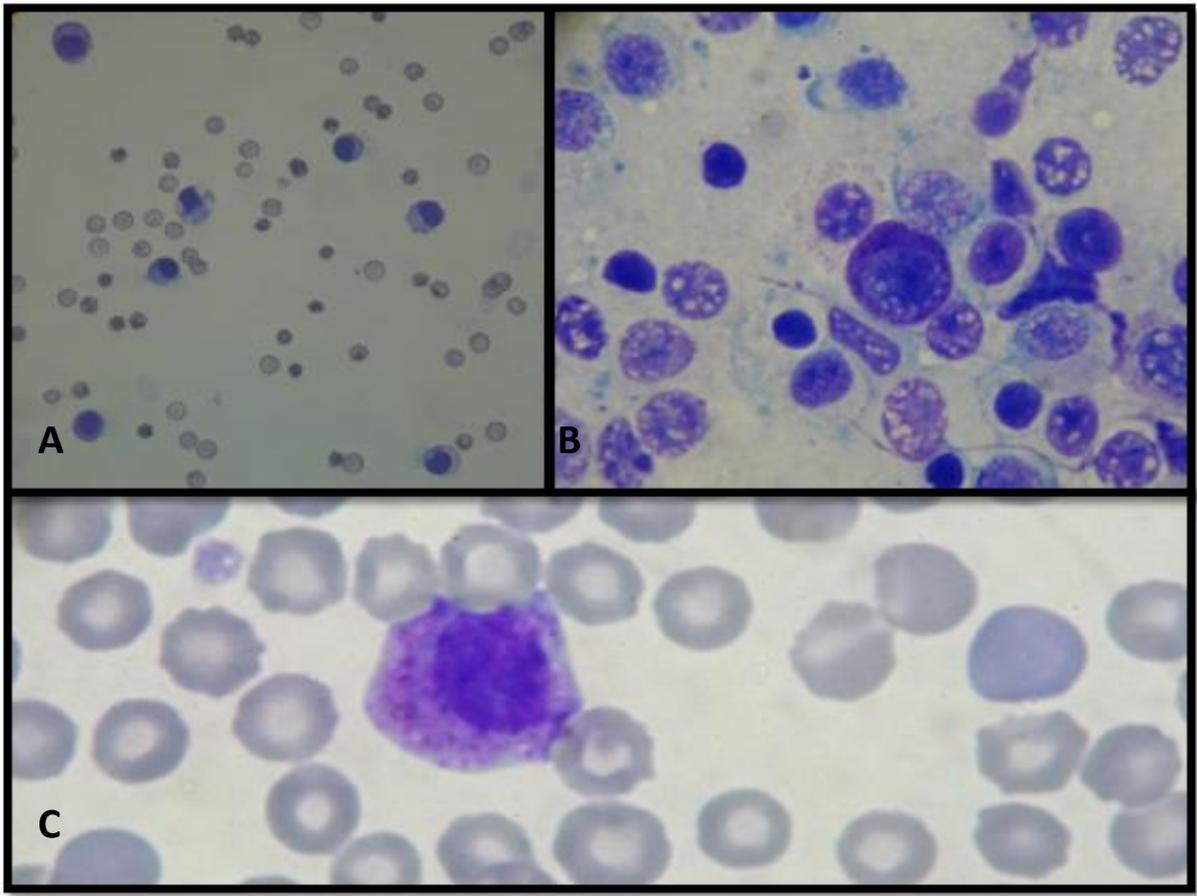
1
2
3
4
5



6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

Figura 1 – Canino, fêmea, da raça pinscher, com oito anos de idade, nódulo na região do esterno.

1
2
3
4
5



6
7
8
9
10
11
12
13

Figura 2 – A: Líquido torácico com células redondas e hemácias. Panótico. Objetiva de 40x.;
B: Punção aspirativa por agulha fina de nódulo na região do esterno, são visualizadas células redondas com poucos grânulos metacromáticos no citoplasma. Panótico. Objetiva de 100x.;
C: Mastócito em sangue periférico. Panótico. Objetiva de 100x.

3 CONCLUSÃO

Sendo o mastocitoma cutâneo de grande prevalência na clínica de pequenos animais, e o cão a espécie mais acometida, pode-se concluir que a PAAF é utilizada para obtenção de um diagnóstico morfológico, sendo a avaliação histopatológica necessária para a graduação do tumor.

O hemograma, quando realizado, pode demonstrar presença de mastócitos na circulação, pela visualização no esfregaço sanguíneo, alertando que existe uma causa primária, seja ela neoplásica ou não neoplásica (inflamatória), e também um envolvimento sistêmico. Radiografias, ultrassonografias, hemogramas, perfil bioquímico, análises de líquidos cavitários, e aspirado de medula óssea fazem parte dos exames complementares que devem ser solicitados, auxiliando na detecção de uma possível doença metastática.

As informações obtidas nos exames realizados são de grande importância para determinação do estágio clínico da doença e assim, qual o melhor tratamento a ser instituído com o intuito de colaborar com o prognóstico de vida do animal.

4 REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. **Cellular and molecular immunology**. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2000. 553p.

AUSTEN, K. F.; BOYCE, J. A.; **Mast cell lineage development and phenotypic regulation**. *Leuk Res*, v.25, p 511-518, 2001.

BOSTOCK, D. E. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.14, p.27-40, 1973.

DENICOLA, D. B. Células Redondas. In: COWELL, R. L. et al. **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. 3.ed. São Paulo: MedVet, 2009. Cap.4, p. 68-77.

FOX, L. E. et al. Plasma histamine and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors. **J Vet Intern Med**, v. 4, p. 242-246, 1990.

FURLANI, J. M. et al. Mastocitoma canino: estudo retrospectivo. **Ciência Animal Brasileira**, v.9, n.1, p. 242-250. 2008.

GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J. Tumors of the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D. J. (Ed.). **Tumors in domestic animals**. Saskatchewan, 4th ed. Ames: Iowa State, 2002. p. 105-109.

GOLKAR, L.; BERNHARD, J.D. Mastocytosis. **The Lancet**, v. 349, p. 1379–1385, 1997.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Tecido Conjuntivo. In:.....: **Histologia Básica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p.65-93.

KIRSHENBAUM, A. Regulation of mast cell number and function. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 14, n. 3, p. 497-516, 2000.

LONDON, C. A.; SEGUIN, B. Mast Cell Tumors in dog. **Vet Clin Small Anim**, n. 33. p. 473 – 489. 2003.

MACY, D. W. Canine mast cell tumors. *Veterinary Clinical of North American – Small Animal Practice*, v.15, p.783-803,1985.

MACY, D.W.; MACEWEN, E.G. Mast cell tumors. In: WITHROW S.J.; MACEWEN, E.G. **Veterinary oncology**. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1989. p.156-165.

METCALFE, D.D.; BARAM, D.; MEKORI, Y.A. Mast cells. **Physiological Reviews**, v. 77, n. 4, p. 1033-1079, 1997.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival. **Vet. Pathol.** ed.21, p.469-474, 1986.

PLIER, M. L.; MACWILLIAMS P. S. Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia. In: FELDMAN B.F., ZINKL J.G.; JAIN N.C. **Schalm's Veterinary Hematology**. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. cap.110, p.747-754.

RASKIN, R.E.; **Citologia clínica de cães e gatos: atlas colorido e guia de interpretação**. 2ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 450p.

REGUERA, M.J.; RABANAL, R.M.; PUIGDEMONT, A. et al. Canine mast cell tumors express stem cell factor receptor. **Am. J. Dermatol.**, v.22, p.49-54, 2000.

ROBBIE-RYAN, M.; BROWN, M.A. The role of mast cells in allergy and autoimmunity. **Current Opinion in Immunology**, v. 14, n. 6, p. 728-733, 2002.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. **Dermatologia de pequenos animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. Cap.19. p.926-1054.

SCOTT, M.A.; STOCKHMAN, S.L. Basophils and Mast Cells. In: FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Schalm's: Veterinary hematology**. 5 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 1344 p, cap. 48. p. 308-317.

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

TIZARD, I. R. Hipersensibilidade do Tipo I. In: _____ **Imunologia Veterinária: uma introdução**. 6.ed. São Paulo: Roca, 2002.

TYLER, R. D.; COWELL, R. L.; MEINKOTH, J. H. Lesões Cutâneas e Subcutâneas. In: TYLER, R.D. et al. **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. 3.ed. São Paulo: MedVet, 2009. Cap.5, p. 78-112.

VAIL, D.M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**. 2.ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996. cap.16, p.192-210.

WEDEMEYER, J.; GALLI, S.J. Mast cells and basophils in acquired immunity. **British Medical Bulletin**, v. 56, n. 4, p. 936-955, 2000.

WELLE, M. M. et al. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary Dermatology**. v.19, n.6, p. 321-339. 2008.

YAGER, J.A.; SCOTT, D.W.; WILCOCK, B.P. The skin and appendages. In: JUBB, K.V.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. Pathology of domestic animals. 4 ed. San Diego: Academic, 1993. Cap. 5, p. 531-737.

YONG, L.C.J. The mast cell: origin, morphology, distribution, and function. **Experimental Toxic Pathology**, v. 49, p. 409-424, 1997.

ZEMKE, D.; YAMINI, B.; YUZBASIYAN-GURKAN, V. **Mutations in the juxtamembrane domain of c-KIT are associated with higher grade mast cell tumors in dogs**. Vet. Pathol., v.39, p.529-535, 2002.