

Mastocitoma multicêntrico cutâneo metastático em um canino: achados clínico-laboratoriais

Metastatic cutaneous multicenter mastocytoma in a canine: clinical-laboratory findings

Tanne Roberta dos Santos Cardoso - Médica Veterinária, residente - Hospital Veterinário - Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró - RN.

José Artur Brillhante Bezerra - Médico Veterinário, residente - Hospital Veterinário - Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró - RN

Ramon Tadeu Galvão Alves Rodrigues - Médico Veterinário, residente - Hospital Veterinário - Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró - RN

Ismael Lira Borges - Médico Veterinário, Residente - Laboratório de Patologia Animal - Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos - PB.

Kilder Dantas Filgueira - Médico Veterinário, Esp., M. Sc. - Hospital Veterinário - Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró - RN kilder@ufersa.edu.br

Cardoso IRS; Bezerra JAB; Rodrigues RTGA; Borges IL; Filgueira KD. Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 5 (14); 22-28.

Resumo

O mastocitoma corresponde a uma proliferação desordenada dos mastócitos. Nos caninos, equivale a um dos tumores malignos mais diagnosticados. Qualquer local do organismo pode ser afetado, mas a pele é o órgão usualmente acometido. Normalmente é disposto como lesões isoladas. A apresentação com múltiplas lesões, denominada multicêntrica, é considerada incomum e com elevada taxa metastática, e assim revelando um prognóstico desfavorável. Objetivou-se descrever o mastocitoma cutâneo multicêntrico de potencial metastático, na espécie canina. Um canino, macho, Boxer, cinco anos, possuía proliferações na pele. O animal foi submetido ao exame físico e foi constatado nódulos e tumores dérmicos, com distribuição disseminada. Solicitou-se hemograma e citologia das neoformações. A principal anormalidade hematológica equivaleu à presença de mastócitos neoplásicos detectados na avaliação do esfregaço sanguíneo. A citopatologia foi compatível com mastocitoma. O tutor optou pela eutanásia e o canino foi encaminhado para necropsia. Foram verificados nódulos e tumores em tecido dérmico, distribuídos de modo disseminado. Havia linfadenomegalia superficial. Sem alterações macroscópicas em outras localizações. Foram colhidas amostras das neoformações cutâneas e gânglios linfáticos, sendo enviadas para histopatologia. O padrão morfológico foi compatível com mastocitoma cutâneo de grau três (ou de alto grau), com infiltração metastática para linfonodos. Ao analisar as informações obtidas, concluiu-se que a oncopatia equivaleu a um mastocitoma multicêntrico cutâneo com disseminação secundária para a circulação sanguínea e tecido linfático. Em cães, o conhecimento do mastocitoma multicêntrico cutâneo é de fundamental importância, no sentido de correlacionar com a presença de doença metastática e definição prognóstica.

Palavras-chave: tumor de mastócitos, multiplicidade cutânea, disseminação sanguínea e linfática, *Canis familiaris*.

Abstract

Mastocytoma corresponds to a disordered proliferation of the mast cells. In canines, it is equivalent to one of the most diagnosed malignant tumors. Any site of the organism can be affected, but the skin is the organ usually affected. It is commonly laid out as isolated lesions. Multiple lesion presentation, called multicentric, is considered uncommon and with a high metastatic rate, thus revealing an unfavorable prognosis. The objective of this study was to describe the multicentric cutaneous mastocytoma with

metastatic potential in the canine species. A canine, male, Boxer, five years old, with proliferations in the skin, underwent physical examination, and it were found dermal nodules and tumors with disseminated distribution. The hemogram and cytology of the neoforations were requested. The main hematologic abnormality was equivalent to the presence of neoplastic mast cells detected in the blood smear evaluation. Cytopathology was compatible with mastocytoma. The tutor chose euthanasia and the canine was referred for necropsy. Nodules and tumors were found disseminated in dermal tissue, superficial lymphadenomegaly and without macroscopic alterations in other locations. Samples were collected from cutaneous neoplasms and lymph nodes and sent to histopathology. The morphological pattern was compatible with grade 3 (or high grade) cutaneous mastocytoma, with metastatic infiltration to lymph nodes. When analyzing the information obtained, it was concluded that the oncopathy was equivalent to a multicenter cutaneous mastocytoma with secondary dissemination to the blood circulation and lymphatic tissue. In dogs, the knowledge of multicentric cutaneous mastocytoma is of fundamental importance, in the sense of correlating with the presence of metastatic disease and prognostic definition.

Keywords: mast cell tumor, cutaneous multiplicity, blood and lymphatic dissemination, *Canis familiaris*.

Introdução

Os mastócitos são células residentes do tecido conjuntivo, com provável origem a partir de células tronco hematopoiéticas, que mantêm a capacidade de proliferar após a sua completa formação. Possuem participação no sistema imune (seja na resistência do hospedeiro a parasitas ou reações alérgicas cutâneas) e são encontrados principalmente na pele e mucosas. O achado característico de mastócitos maduros é a presença de grânulos intracitoplasmáticos que contêm substâncias biologicamente ativas, como histamina e heparina (1). A proliferação desordenada de mastócitos denomina-se mastocitoma, uma neoplasia quase que exclusiva da pele, por vezes única ou múltipla, e altamente infiltrativa (2).

Nos caninos, o mastocitoma é um dos tumores malignos mais diagnosticados (3). Essa neoplasia representa de 16 a 21% de todos os tumores cutâneos da espécie, e acomete principalmente animais idosos, com tendência a predileção por determinadas raças caninas (4,5). Qualquer local do organismo pode ser afetado pelo mastocitoma, mas a pele é o órgão usualmente acometido por essa malignidade (5). De comportamento variado e imprevisível, normalmente é disposto como lesões isoladas, localizadas na derme e no tecido subcutâneo (6).

A apresentação com múltiplas lesões, denominada multicêntrica, é considerada incomum e

ocorrendo em apenas 1 a 14% dos cães (3). A forma disseminada cutânea da doença possui elevada taxa metastática, podendo afetar linfonodos, baço, fígado, medula óssea e até sangue periférico, e assim revelando-se potencialmente fatal e consequentemente com um prognóstico desfavorável (7,8,9). Nesse sentido, o presente trabalho objetivou a descrição de um mastocitoma cutâneo multicêntrico de potencial metastático, com ênfase para os aspectos clínicos e laboratoriais, na espécie canina.

Relato de caso

Um canino, macho, com cinco anos de idade, raça Boxer, 30 kg, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil), com o histórico de inúmeras lesões cutâneas disseminadas. Relatava-se tempo de evolução aproximado de 20 dias, com rápida velocidade de crescimento. As alterações iniciaram-se em um intervalo de uma semana após a utilização tópica de substância química destinada a eliminação e controle de carrapatos e pulgas (fipronil 10%), onde o tutor relatou que extrapolou a posologia orientada pelo laboratório farmacêutico responsável pela manufatura do produto.

O animal foi submetido ao exame físico. Constataram-se múltiplos e esparsos nódulos e tumores,

com abrangência dérmica e distribuição disseminada, com consistência firme, base de inserção sés-sil, forma variando de lisa a irregular, sendo alguns com superfície externa erodida ou ulcerada (Figura 1). Solicitaram-se exames complementares. Esses corresponderam a hemograma em associação a dosagem sérica de creatinina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, cálcio iônico e glicose. Também se executou citologia das neoformações cutâneas e da medula óssea, além de exame radiográfico da cavidade torácica e ultrassonografia abdominal. A principal anormalidade hematológica equivaleu à presença de mastócitos neoplásicos detectados na avaliação do esfregaço sanguíneo (mastocitemia) (Figura 2). A avaliação bioquímica não elucidou alterações significativas. A citopatologia

das lesões tegumentares demonstrou infiltração de células redondas, com anisocitose e citoplasma basofílico contendo, por vezes, grânulos. Havia pleomorfismo nuclear e anisocariose, com um ou múltiplos nucléolos evidentes. A microscopia foi compatível com mastocitoma (Figura 2). A inspeção citológica da medula óssea obedecia aos parâmetros de normalidade. Os exames de imagem não detectaram anormalidades sugestivas de processos proliferativos ou metastáticos. A presença de mastócitos neoplásicos na circulação sanguínea periférica caracterizou a ocorrência de metástase e conduziu ao estabelecimento do estadiamento V para a oncopatia, sendo essa a fase de maior extensão e gravidade para a doença. O tutor optou pela eutanásia. O canino foi encaminhado para necropsia.

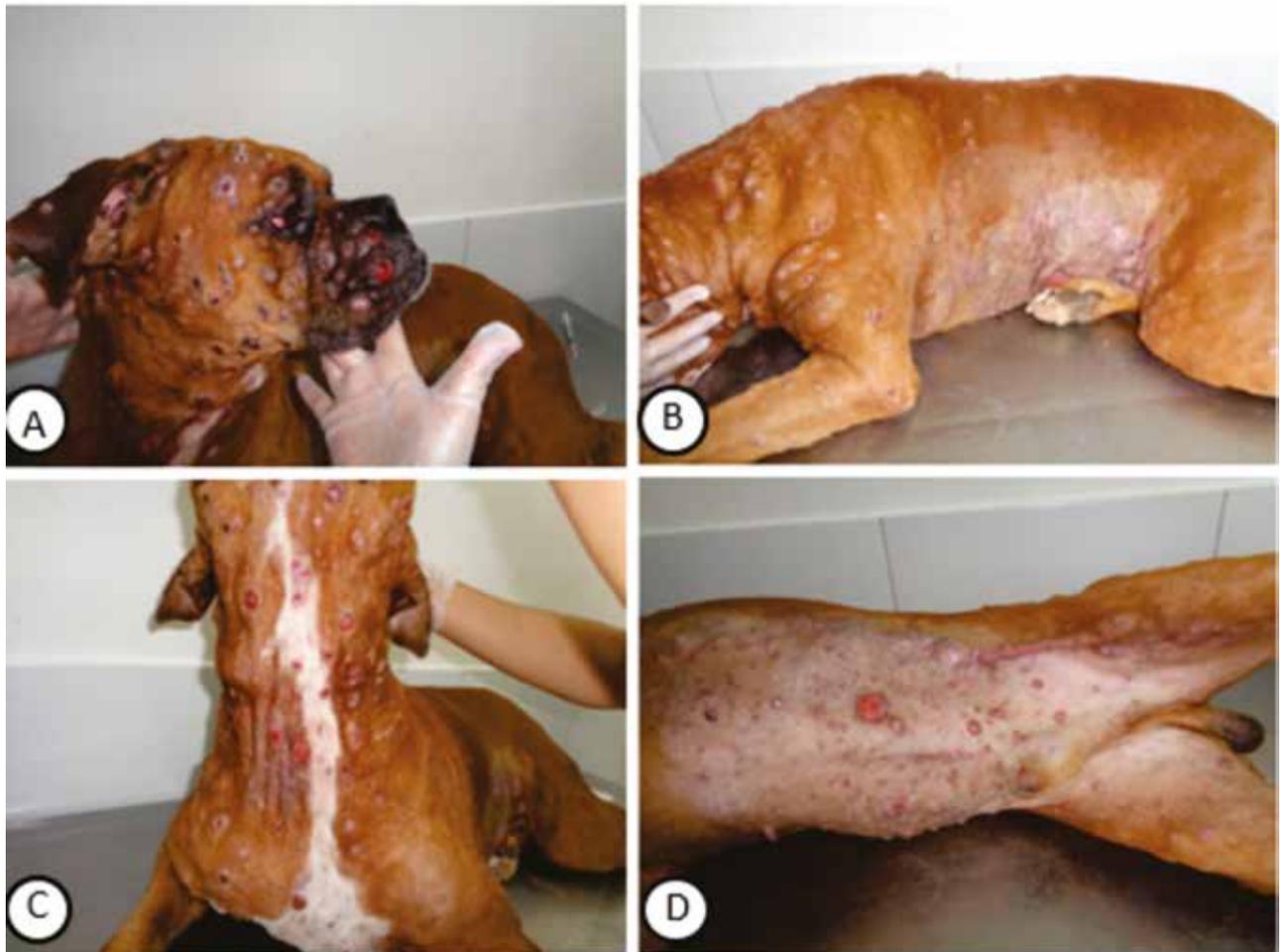


Figura 1 – Apresentação ao exame físico do canino acometido por mastocitoma cutâneo multicêntrico, apresentando proliferações dérmicas disseminadas (A, B, C e D).

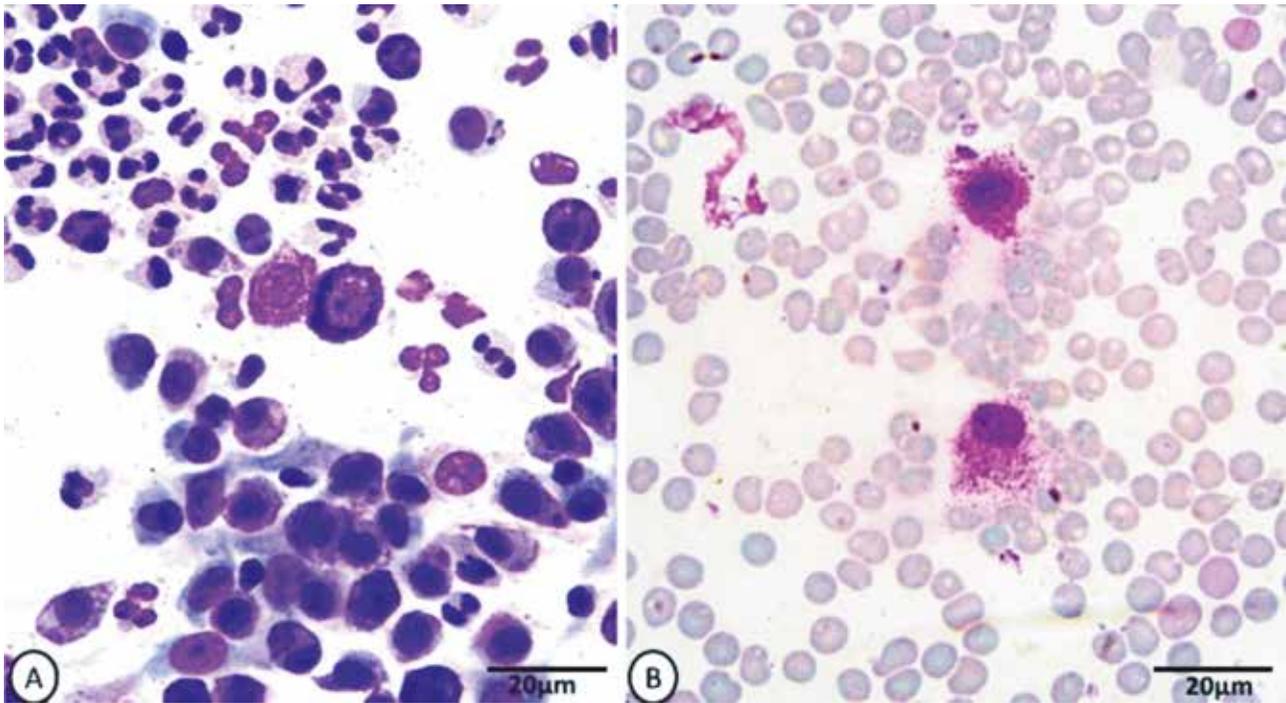


Figura 2 – Achados citológicos em canino acometido por mastocitoma cutâneo multicêntrico. A: fotomicrografia de uma das inúmeras proliferações tegumentares. Observa-se a escassez de grânulos intracitoplasmáticos em alguns mastócitos neoplásicos e de permeio, a ocorrência de infiltrado de eosinófilos [objetiva 100x, coloração: Romanowsky (panótico)]. B: fotomicrografia de esfregaço sanguíneo periférico evidenciando a presença de células mastocíticas neoplásicas circulantes [objetiva 100x, coloração: Romanowsky (panótico)].

Ao exame necroscópico, foram verificados nódulos e tumores em tecido dérmico, distribuídos de modo disseminado, com diâmetro variando de 1,0 a 3,0 cm. Ao corte, exibiam superfície compacta e pálida. Todos os linfonodos periféricos ou superficiais demonstravam acréscimo em suas dimensões. Na secção sagital dos mesmos constatou-se arquitetura subvertida, com substituição por massa brancacenta e firme. Não ocorriam processos proliferativos evidentes em órgãos das cavidades torácica, abdominal e pélvica, assim como em outras estruturas corpóreas inspecionadas. Foram colhidas amostras das neoformações cutâneas e gânglios linfáticos acometidos, enviando as mesmas para análise histopatológica clássica.

Microscopicamente, atingindo a derme e pânículo adiposo, existia proliferação neoplásica de mastócitos. Estes exibiam anisocariose, anisocitose e atipia nuclear. O índice mitótico correspondia a sete figuras de mitose, ao analisar dez campos teciduais, em objetiva de 40x. Nos linfonodos havia obliteração multifocal da arquitetura tissular por

infiltração de mastócitos neoplásicos. Observavam-se vasos linfáticos perinodais contendo êmbolos neoplásicos. O padrão morfológico foi compatível com mastocitoma cutâneo de grau três, de acordo Patnaik et al. (10) ou de alto grau, segundo Kiupel et al. (8), com infiltração metastática para linfonodos (Figura 3). Ao analisar as informações obtidas (in vivo e post-mortem), concluiu-se que a oncopatia equivaleu a um mastocitoma multicêntrico cutâneo com disseminação secundária (ou metastática) para a circulação sanguínea e tecido linfático.

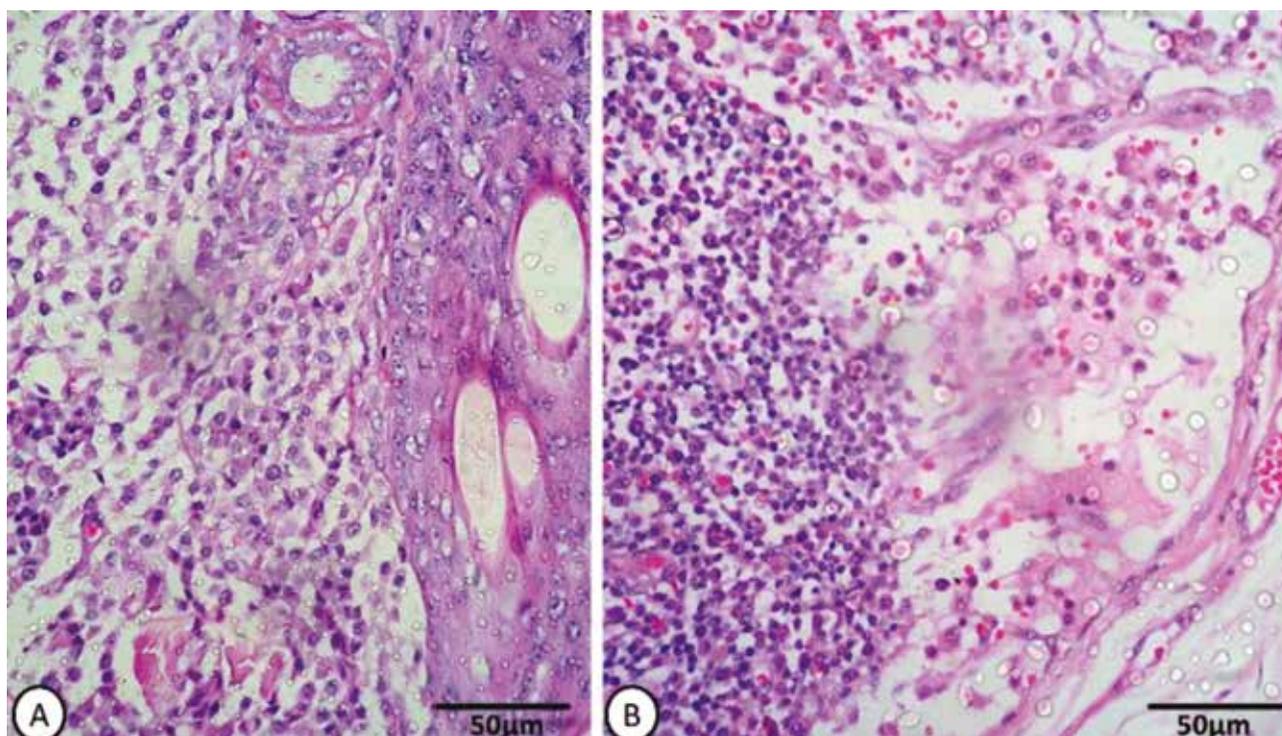


Figura 3 – Achados histopatológicos em canino acometido por mastocitoma cutâneo multicêntrico. A: fotomicrografia de uma das inúmeras proliferações tegumentares. Observa-se infiltração dérmica de mastócitos neoplásicos (à esquerda), adjacente a folículos pilosos (objetiva 40x, coloração: Hematoxilina e Eosina). B: fotomicrografia de linfonodo periférico evidenciando, acima e a direita, a invasão de células mastocíticas neoplásicas (objetiva 40x, coloração: Hematoxilina e Eosina).

Discussão

Tem-se sugerido o aparecimento do mastocitoma cutâneo canino com a presença de inflamações crônicas, aplicação de substâncias irritantes, carcinógenos tópicos e fatores hereditários. Nos últimos anos, vem-se pesquisando fatores etiológicos de extrema relevância como mutações no proto-oncogene *c-KIT* (responsável pela multiplicação anômala de mastócitos e geralmente associada a tumores histologicamente indiferenciados) e também a via de sinalização celular PI3 K/AKT/mTOR, a qual é incumbida na regulação de uma variedade de processos, como a progressão do ciclo celular (1). No animal relatado, o uso em dosagem excessiva do produto ectoparasiticida poderia possuir relação com o aparecimento de mastocitoma multicêntrico. Porém, equivaleu apenas a uma simples hipótese. Em virtude da neoplasia em discussão ter demonstrado um grau elevado de indiferenciação, não se descartou o possível envolvimento com disfunções no proto-oncogene *c-KIT*, apesar da ausência de

estudos adicionais para comprovar tal suposição. Essa situação justificou-se na menção de determinados pesquisadores, ao reconhecerem que embora o uso de técnicas auxiliares (como a imunohistoquímica para *KIT* e *Ki-67* e reação de polimerase em cadeia para mutações no éxon 11 do gen *c-KIT*) possua importância no aprimoramento da avaliação dos mastocitomas caninos, ainda existe limitação na aplicabilidade desses métodos de modo rotineiro nos laboratórios do Brasil (11).

No presente relato, o canino demonstrou-se relativamente excluído da faixa etária descrita pela maioria dos autores, já que a idade média usual de acometimento para o mastocitoma cutâneo oscila entre oito a nove anos (5,6,12). Não há um consenso sobre a predisposição por gênero (13). Diversos estudos apontam que certas raças como Boston Terrier, Bull Terrier, Labrador Retriever, Fox Terrier, Beagle, Schnauzer, Cocker Spaniel, Pit Bull, Shar-Pei e Boxer, possuem maior propensão para o desenvolvimento do mastocitoma tegumentar (14,15,16). Entretanto, nesse último padrão racial, as

proliferações cutâneas mastocíticas são geralmente bem diferenciadas (4). Essa última citação divergiu para o exemplar da raça Boxer do presente relato, em virtude do elevado grau de malignidade inerente às neoplasias que o paciente carregava.

Na espécie canina, alguns padrões raciais, a exemplo do Pug, Golden Retriever e Boxer, tendem a exibir mastocitomas cutâneos múltiplos durante a abordagem inicial (5,12,17), sendo tal fato compatível com o caso descrito. Alguns autores não observaram correlação da apresentação copiosa da neoplasia na pele com um pior prognóstico (18). Porém, outros investigadores afirmam que mastocitomas simultâneos, localizados na cabeça, região inguinal e prepucial, por exemplo, tendem a uma alta malignidade (13). Nessas ocasiões, os cães já podem apresentar metástases para linfonodos ou órgãos internos. A disseminação para os gânglios linfáticos no momento do diagnóstico da neoplasia primária agrava o prognóstico e reduz a sobrevida do animal (19). As descrições dos dois últimos grupos de pesquisadores supracitados foram convergentes com o registro em questão, fundamentando a correlação da apresentação clínica multicêntrica do mastocitoma cutâneo canino com o acentuado potencial de malignidade e o consequente reflexo negativo no prognóstico.

O estadiamento clínico das neoplasias consiste em caracterizar a extensão, disseminação e gravidade da oncopatia no organismo animal. Reflete a taxa de crescimento da doença e sua relação com o hospedeiro. Em geral, para a determinação são necessárias informações da condição geral do paciente, exame físico detalhado, testes hematológicos e bioquímicos, exames de imagem e a elucidação microscópica (seja por citopatologia e/ou histopatologia) da origem neoplásica e sua respectiva classificação (20). Nesse sentido, no canino em discussão, tornou-se essencial a adoção de uma minuciosa e completa avaliação clínica e laboratorial no sentido de indicar a gênese da neoplasia e os locais de metástase e assim obtendo-se o nível de estadiamento da afecção neoplásica.

Animais portadores de mastocitoma podem apresentar envolvimento tanto do sangue periférico como da medula óssea (3,21). Assim, conforme a averiguação do presente relato gerou-se reforço para uma peculiar recomendação: no estadiamento de pacientes caninos com mastocitoma cutâneo, particularmente aqueles com múltiplas neoplasias,

deve-se incluir uma cautelosa análise do esfregaço sanguíneo. O objetivo é a possível detecção de células neoplásicas circulantes, pois uma vez sendo encontradas há uma completa modificação no prognóstico, com interferência negativa sobre o mesmo. Ressalta-se ainda a existência da mastocitose leucêmica (22), na qual a neoplasia é oriunda da medula óssea. Porém, para o caso em descrição, essa hipótese foi descartada, em virtude da normalidade celular da medula óssea. Descreve-se o acometimento metastático a distância de órgãos e/ou estruturas, como fígado, baço e linfonodos cavitários, com presença de efusão peritoneal e/ou pleural, em decorrência de mastocitomas cutâneos histologicamente indiferenciados (3). Esse fato não foi evidenciado no animal em questão provavelmente pela execução da eutanásia e assim interrompendo a progressão natural da doença.

As síndromes paraneoplásicas relacionadas com os mastocitomas (em decorrência da degranulação de mastócitos e consequente liberação de histamina, heparina, fator quimiotático para eosinófilos e enzimas proteolíticas) são úlceras gastrintestinais, distúrbios da coagulação, retardo na cicatrização de feridas e até choque anafilático (1). Todavia, o caso descrito discordou da literatura para esse aspecto. A ausência de alterações físicas e necróticas relacionadas com as manifestações paraneoplásicas da oncopatia analisada (apesar de exibir um acréscimo histológico de malignidade e prognóstico insatisfatório) possivelmente legitimou-se pelo surgimento agudo da enfermidade em associação ao término abrupto da evolução da neoplasia.

O exame citopatológico das neoplasias cutâneas demonstra ser um procedimento rápido e prático, onde nos casos de mastocitomas, a visualização dos grânulos intracitoplasmáticos (característicos das células mastocíticas), facilita o diagnóstico (7). Entretanto, mastocitomas de alto grau de malignidade, detectado na histopatologia, revelam-se citologicamente com exígua granulação (23). No paciente em evidência, foi possível constatar tal correlação entre a gradação histológica e a verificação citológica do teor de grânulos no citoplasma dos mastócitos neoplásicos. Apesar da escassez granular observada, a inspeção citopatológica permitiu o direcionamento para o diagnóstico imediato do mastocitoma.

A gradação histológica dos mastocitomas cutâneos em cães é amplamente utilizada para averiguar o comportamento biológico neoplásico, sen-

do considerado um fator prognóstico consistente, embora não consiga prever o comportamento de todos os casos (24,25). Existem duas classificações histopatológicas utilizadas para os mastocitomas dérmicos caninos. Inicialmente, a proposta por Patnaik et al. (10), que categoriza o mastocitoma em três graus, sendo o grau III o menos diferenciado, e a mais recente, sugerida por Kiupel et al. (8) que o enquadra em baixo ou alto grau de malignidade. Esse último tipo possui a probabilidade de 25 a 39 vezes de ensejar ao óbito em comparação as formas de menor agressividade histológica (23). No exemplar descrito, o estabelecimento do elevado nível de malignidade, em ambas as classificações, poderia corresponder a uma explicação para a distribuição cutânea disseminada das lesões, em associação a infiltração sanguínea e linfática da neoplasia. Com base nas informações da histopatologia neoplásica, caso o animal em discussão tivesse possuído um maior intervalo de tempo de sobrevida, invariavelmente ocorreria doença metastática para diversos órgãos e estruturas corpóreas, direcionando o animal para o óbito e com comprometimento do bem-estar e qualidade de vida. Logo o procedimento da eutanásia tornou-se prudente no sentido de prevenir intercorrências inevitáveis para o canino.

Considerações finais

Em cães, o conhecimento do mastocitoma multicêntrico cutâneo é de fundamental importância, uma vez que mesmo com a obtenção de um diagnóstico preciso e precoce, já pode existir a presença de doença metastática, tornando o prognóstico desfavorável.

Referências

1. Daleck CR, Rocha NS, Ferreira MGPA. Mastocitoma. In: Daleck CR, De Nardi AB, editores. *Oncologia em cães e gatos*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca; 2016. p.649-659.
2. Zappulla JP, Arock M, Mars LT, Liblau RS. Mast cells: new targets for multiple sclerosis therapy. *J. Neuroimmunol* 2002; 131(1-2):5-20.
3. London CA, Thamm DH. Mast cell tumors. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, editors. *Small animal clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p.335-355.
4. Villamil JA, Henry CJ, Bryan JN, Ellersieck M, Schultz L, Tyler JW et al. Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 239(7):960-965.
5. Blackwood L, Murphy S, Buracco P, De Vos JP, De Fornel-Thibaud P, Hirschberger J, Kessler M et al. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet Com Onco* 2012; 10(3):1-29.
6. Costa-Poggiani SSC, Terra EM, Torres Neto R, Costa MT, Amorim RL. Canine cutaneous mast cell tumor: biologic behavior and its correla-

tion with prognostic indicators. *Open J Vet Med* 2012; 2(4):255-261.

7. Torres Neto R, Vidale MM, Rahal SC, Amorim RL. Avaliação do índice mitótico e número de células bi e multinucleadas dos mastocitomas cutâneos caninos no exame citopatológico. *Vet Zootec* 2008; 15(3):25-28.
8. Kiupel M, Webster JD, Bailey KL, Best S, DeLay J, Detrisac CJ et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet Pathol* 2011; 48(1):147-155.
9. Vascellari M, Giantin M, Capello K, Carminato A, Morello EM, Vercelli A et al. Expression of ki67, bcl-2, and cox-2 in canine cutaneous mast cell tumors: association with grading and prognosis. *Vet pathol* 2013; 50(1):110-121.
10. Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol* 1984; 21(5):469-474.
11. Flores MM, Mazaro RD, Langohr IM, Roy A, Strother K, Figuera RA. Ancillary techniques on the evaluation of canine cutaneous mast cell tumors from Brazil. *Cienc Rural* 2016; 46(10):1804-1810.
12. O'connell K, Thomson M. Evaluation of prognostic indicators in dogs with multiple, simultaneously occurring cutaneous mast cell tumours: 63 cases. *Vet Com Onco* 2011; 11(1):51-62.
13. Silva ALDA, Querioz RP, Szabó MPJ, Medeiros AA. Grau de malignidade do mastocitoma cutâneo canino quanto à localização segundo as classificações de Patnaik et al. (1984) e Kiupel et al. (2011). *Rev Bras Cienc Vet* 2014; 21(3):183-187.
14. Strefezzi RF, Kleeb SR, Xavier JG, Dias JLC. Avaliação da proliferação celular como indicador prognóstico para mastocitomas cutâneos caninos. *Pesq Vet Bras* 2010; 30(7):559-565.
15. Ziekman PG, Otter WD, Tan JF, Teske E, Kirpensteijn J, Koten JW et al. Intratumoural interleukin-2 therapy can induce regression of non-resectable mastocytoma in dogs. *Anticancer Res* 2013; 33(1):161-165.
16. Couto CG. Neoplasias selecionadas em cães e gatos. In: Nelson RW, Couto CG, editores. *Medicina interna de pequenos animais*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p.1197-1210.
17. Dobson JM, Scase TJ. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *J Small An Prac* 2007; 48(8):424-431.
18. Murphy S, Sparkes AH, Blunden AS, Brearley MJ, Smith KC. Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous MCTs. *Vet Rec* 2006; 158(9):287-291.
19. Hume CT, Kiupel M, Rigatti L, Shofer FS, Skorupski KA, Sorenmo KU. Outcome of dogs with grade 3 mast cell tumors: 43 cases (1997-2007). *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47(1):37-44.
20. Batschinski K, Tedardi MV. Estadiamento clínico das neoplasias. In: Daleck CR, De Nardi AB, editores. *Oncologia em cães e gatos*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca; 2016. p.55-61.
21. Grano FG, Silva JES, Melo GD, Schweigert A, Ciarlini PC, Machado GF. Visceral mast cell tumor and mastocytosis in a dog. *Braz J Vet Pathol* 2012; 5(3):142-145.
22. De Bosschere H, Deloose S. Mast cell leukemia in a dog. *Vlaams Diergen Tijds* 2009; 78(1):49-52.
23. Camus MS, Priest HL, Koehler JW, Driskell EA, Rakich PM, Ilha MR. Cytologic criteria for mast cell tumor grading in dogs with evaluation of clinical outcome. *Vet Path* 2016; 53(6):1117-1123.
24. London CA, Seguin B. Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin North Am: Small An Pract* 2003; 33(3):473-489.
25. Romansik EM, Reilly CM, Kass PH, Moore PF, London CA. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol* 2007; 44(3):335-341.

Recebido para publicação em: 26/01/2017.

Enviado para análise em: 30/01/2017.

Aceito para publicação em: 13/11/2017.