



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS CURITIBANOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

GIULIA DUTRA BROCARDO

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CÃO: RELATO DE CASO**

CURITIBANOS

2023

GIULIA DUTRA BROCARDO

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CÃO: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Campus de Curitibanos da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador(a): Prof.a Dra. Angela Patricia Medeiros Veiga.

CURITIBANOS

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Brocardo, Giulia Dutra  
Leucemia Linfoblástica Aguda em cão: Relato de caso / Giulia Dutra Brocardo ; orientadora, Angela Patricia Medeiros Veiga, 2023.  
40 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Curitibanos, Graduação em Medicina Veterinária, Curitibanos, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina Veterinária. 2. Mielograma. 3. Linfócitos. 4. Esfregaço sanguíneo. 5. Patologia Clínica Veterinária. I. Veiga, Angela Patricia Medeiros . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina Veterinária. III. Título.

Giulia Dutra Brocardo

**Leucemia Linfoblástica Aguda:** Relato de caso

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Médica Veterinária e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina Veterinária.

Curitiba, 29 de Novembro de 2023.



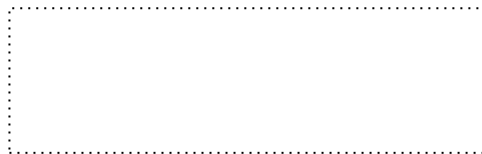
Prof. Dr. Malcon Andrei Martinez Pereira  
Coordenação do Curso

**Banca examinadora**



Profa. Dra. Angela Patricia Medeiros Veiga  
Orientadora

Universidade Federal de Santa Catarina



Profa. Dra. Renata Dalcol Mazaro  
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. Gustavo Bonetto  
Universidade Federal de Santa Catarina

Curitiba, 2023.

## AGRADECIMENTOS

Cordialmente, dedico este trabalho aos meus pais, Vera Lúcia Dutra Brocardo e João Fernando de Oliveira Brocardo, que não mediram esforços para que eu realizasse este sonho. Palavras não descrevem a magnitude da admiração e carinho que sinto por vocês dois e por todos os valores que a mim foram passados.

À minha irmã, Bianca Dutra Brocardo, que foi/é meu porto seguro e sempre me impulsionou a enfrentar meus anseios e seguir firme em meus objetivos.

Ao meu parceiro de vida, André Mateus Demeneck Dacol, que sempre esteve do meu lado, abraçou meus sonhos e medos, fazendo deste, um ciclo muito mais colorido e feliz.

Agradeço também, ao meu fiel companheiro Floki, que em sua vida, mais ensina do que aprende. Obrigada por me inspirar a ser sempre o melhor de mim.

Aos anjos que fizeram parte da minha vida e me inspiraram a amar zelar pelos animais: Cindy (*in memoriam*), Flora, Atena, Safena (*in memoriam*), Margarida, Loura (*in memoriam*), Billie (*in memoriam*), Trovão (*in memoriam*), Vicky e Ventania (*in memoriam*).

Às minhas amigas, Aline Baron e Crislaine Kohut, serei eternamente grata por todos os momentos que passamos juntas, bons ou ruins, nos mantivemos fortes e unidas. Vocês sempre serão um pedacinho de mim!

Aos demais amigos das idas e vindas na faculdade, Arthur, Cainan, David, Letícia, Morgana, Sarah, Caroline e Milena, vocês foram combustível para que as memórias desses últimos meses fossem construídas com muito carinho.

Agradeço também, aos professores do curso, principalmente à minha orientadora Angela Patricia Medeiros Veiga, que desempenhou um papel fundamental em meu encontro com a Patologia Clínica Veterinária, sempre nos instigando a estudar e ir além. Sou grata aos puxões de orelha, às canções no laboratório e encontros do LAClin. Aproveito também, para agradecer ao LAClin-UFSC e sua equipe, nossa rotina será lembrada com muito carinho.

Ademais, agradeço à equipe VETEX Camboriú pela oportunidade de conviver e aprender com estas pessoas/profissionais incríveis. Babi, Diuli, Bruna, Cris, Carol, Nati e Amanda. É uma honra estar com vocês.

Por fim, agradeço a todos aqueles que contribuíram em minha formação e na realização deste sonho.

*“O poder da causa inteligente está na razão da grandeza do efeito”*

*Allan Kardec.*

## RESUMO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma doença de origem neoplásica que causa a proliferação desordenada dos linfócitos na medula óssea, e posteriormente, corrente sanguínea. Os principais achados são sinais clínicos inespecíficos, que incluem acometimento neurológico, além de formas jovens de linfócitos (linfoblastos) na corrente sanguínea, estes, visualizados mediante contagem diferencial de leucócitos em microscopia óptica. Proveniente de um prognóstico claramente desfavorável, o tratamento da LLA é mediado por quimioterapias e suporte, apesar de não apresentar resultados imediatamente eficazes, visto a rápida progressão da doença. O presente relato contempla o caso de um filhote da raça Husky que foi diagnosticado com Leucemia Linfoblástica Aguda aos 04 meses de idade. O caso teve rápida progressão e o animal veio a óbito precocemente. A procura ao Médico Veterinário, a identificação de precursores linfóides no esfregaço sanguíneo e a rapidez na liberação de laudos de mielograma são as chaves para formulação de um diagnóstico não tardio da doença, favorecendo assim, a determinação do tratamento e início rápido do mesmo. Além disso, faz-se necessário maior aprofundamento sobre a doença, bem como, desenvolvimento de maiores estudos mediante ao assunto.

**Palavras-chave:** Medula óssea; linfoblastos; mielograma; esfregaço sanguíneo.

## **ABSTRACT**

Acute Lymphoblastic Leukemia is a disease of neoplastic origin that causes the disordered proliferation of lymphocytes in the bone marrow, and subsequently, in the bloodstream. The main findings are non-specific clinical signs, which include neurological involvement, in addition to young forms of lymphocytes (lymphoblasts) in the bloodstream, which are visualized through differential leukocyte counts in optical microscopy. Arising from a clearly unfavorable prognosis, the treatment of ALL is mediated by chemotherapy and support, despite not presenting immediately effective results, given the rapid progression of the disease. This report covers the case of a Husky puppy who was diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia at 4 months of age. The case progressed quickly and the animal died early. Searching for a Veterinarian, identifying young forms of lymphocytes in the blood smear and quickly releasing myelogram reports are the keys of arising to an early diagnosis of the disease, thus favoring the rapid initiation of the treatment. Furthermore, it is necessary to go deeper into the disease, as well as the development of further studies on the subject.

**Keywords:** Bone marrow; lymphoblasts; myelogram; blood smear.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Hematopoese em animais domésticos .....	18
Figura 2 - Esfregaço sanguíneo de cão com Leucemia Linfoblástica Aguda, mostrando linfoblastos com padrão de cromatina fino e granular, nucléolos ocasionais e fracos (seta)...	22
Figura 3 - Citologia de medula óssea de cão com Leucemia Linfoblástica Aguda, evidenciando as Manchas de Gumprecht (seta). .....	22
Figura 4 - Análise inicial de citologia de medula óssea de cão, 04 meses, Husky Siberiano, com suspeita de Leucemia Linfoblástica. Coloração de panótico rápido, objetiva de 10X. ....	32
Figura 5 - Citologia de medula óssea de cão com LLA, apontando linfócitos com núcleos em morfologia atípica “heart shape” (ponta de seta), em “trevo de quatro folhas” (seta preta), em “espelho de mão” (seta vermelha) e manchas de Gumprecht (asterisco). Coloração MGG, objetiva de 100X em imersão.....	33
Figura 6 - Citologia de medula óssea de cão com LLA, mostrando linfócitos com nucléolos evidentes e múltiplos (seta), linfócitos com núcleos em “heart shape” (ponta de seta), manchas de Gumprecht (asterisco) e figura de mitose (seta vermelha). Coloração MGG, objetiva de 100X em imersão. ....	34
Figura 7 - Citologia de medula óssea de cão com LLA, evidenciando figuras de mitose em linfócitos. Coloração MGG (1) e panótico rápido (2, 3 e 4), objetiva de 100X em imersão. ....	34

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Classificação simplificada das Leucemias em cães e gatos .....	21
---	----

## LISTA DE TABELAS

Figura 1 - Hematopoese em animais domésticos .....	18
Figura 2 - Esfregaço sanguíneo de cão com Leucemia Linfoblástica Aguda, mostrando linfoblastos com padrão de cromatina fino e granular, nucléolos ocasionais e fracos (seta)...	22
Figura 3 - Citologia de medula óssea de cão com Leucemia Linfoblástica Aguda, evidenciando as Manchas de Gumprecht (seta). .....	22
Figura 4 - Análise inicial de citologia de medula óssea de cão, 04 meses, Husky Siberiano, com suspeita de Leucemia Linfoblástica. Coloração de panótico rápido, objetiva de 10X. ....	32
Figura 5 - Citologia de medula óssea de cão com LLA, apontando linfócitos com núcleos em morfologia atípica “heart shape” (ponta de seta), em “trevo de quatro folhas” (seta preta), em “espelho de mão” (seta vermelha) e manchas de Gumprecht (asterisco). Coloração MGG, objetiva de 100X em imersão.....	33
Figura 6 - Citologia de medula óssea de cão com LLA, mostrando linfócitos com nucléolos evidentes e múltiplos (seta), linfócitos com núcleos em “heart shape” (ponta de seta), manchas de Gumprecht (asterisco) e figura de mitose (seta vermelha). Coloração MGG, objetiva de 100X em imersão. ....	34
Figura 7 - Citologia de medula óssea de cão com LLA, evidenciando figuras de mitose em linfócitos. Coloração MGG (1) e panótico rápido (2, 3 e 4), objetiva de 100X em imersão. ....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PARR	Imunofenotipagem e Clonalidade de linfócitos
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
UFSC-G	Unidade Formadora de Colônia Granulocítica
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
MALT	Tecido Linfoide associado às mucosas.
BUF-E	Unidade Formadora Eritróide
IL-3	Interleucina 3
EPO	Eritropoetina
UFC-M	Unidade Formadora de Colônia Megacariocítica
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
GGT	Gama Glutamil-Transferase
FA	Fosfatase Alcalina
SC	Santa Catarina
PI	Punção intra-óssea
PPT	Proteínas plasmáticas totais
ALBU	Albumina
GLOB	Globulina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>17</b>
2.1	MEDULA ÓSSEA .....	17
2.1.1	<b>SISTEMA HEMATOPOIÉTICO .....</b>	<b>17</b>
2.1.2	<b>CELULARIDADE .....</b>	<b>19</b>
2.2	LEUCEMIAS .....	20
2.2.1	<b>CLASSIFICAÇÃO .....</b>	<b>20</b>
2.2.2	<b>LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA .....</b>	<b>21</b>
2.2.2.1	<i>SINAIS CLÍNICOS.....</i>	<i>23</i>
2.2.2.2	<i>DIAGNÓSTICO.....</i>	<i>23</i>
2.2.2.3	<i>DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS.....</i>	<i>24</i>
2.2.2.4	<i>TRATAMENTO.....</i>	<i>24</i>
2.2.2.5	<i>PROGNÓSTICO.....</i>	<i>24</i>
<b>3</b>	<b>RELATO DE CASO.....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>36</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As leucemias correspondem a proliferação desordenada de células neoplásicas na medula, as quais detêm alterações genéticas que fornecem características de malignidade, tais como basofilia/granulação citoplasmática e figuras de mitose.

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), entretanto, apesar do avanço da Medicina Veterinária atual, permanece como um desafio de sobrevivência aos animais acometidos. Caracterizada por precursores linfóides na corrente sanguínea e medula óssea, esta doença representa um prognóstico amplamente desfavorável, e para muitos, assemelha-se a uma sentença de morte.

O presente caso relata os sinais clínicos um tanto inespecíficos de um filhote de Husky Siberiano que, após dois hemogramas seriados e uma coleta de medula óssea para mielograma, obteve a confirmação de diagnóstico através do exame PARR (Imunofenotipagem e clonalidade de linfócitos). Assim como muitos, o cão veio a óbito antes da liberação do resultado do mielograma, antes mesmo da definição clínica de seu tratamento.

Exalta-se a importância do acompanhamento hematológico dos animais, tal como da realização da contagem diferencial de leucócitos em microscopia para análise de morfologia celular e demais alterações microscópicas, essenciais para suspeita precoce desta e de outras doenças.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 MEDULA ÓSSEA

Relatada como maior órgão hematopoiético do corpo (GRIDEM, TYLER e COWELL, 2009), a medula óssea é responsável pelo desenvolvimento da hematopoese logo após o nascimento. Com o crescimento do animal, a função que inicialmente tinha a participação de todos os ossos, passa a ser limitada à medula óssea dos ossos chatos e epífise dos ossos longos, isto porque a demanda por eritrócitos se reduz, com a chegada da maturidade (FELDMAN, 2000). Segundo Ettinger e Feldman (2005), alguns desses ossos são: esterno, crânio, ílio, costelas, fêmur e úmero.

Tendo em vista que o organismo apresente queda das concentrações celulares circulantes devido a alguma enfermidade, o sistema hematológico acelera o processo de produção dessas células, pois estando debilitado, esta resposta pode ocorrer mais lentamente ou até mesmo deixar de acontecer (JAIN, 2003).

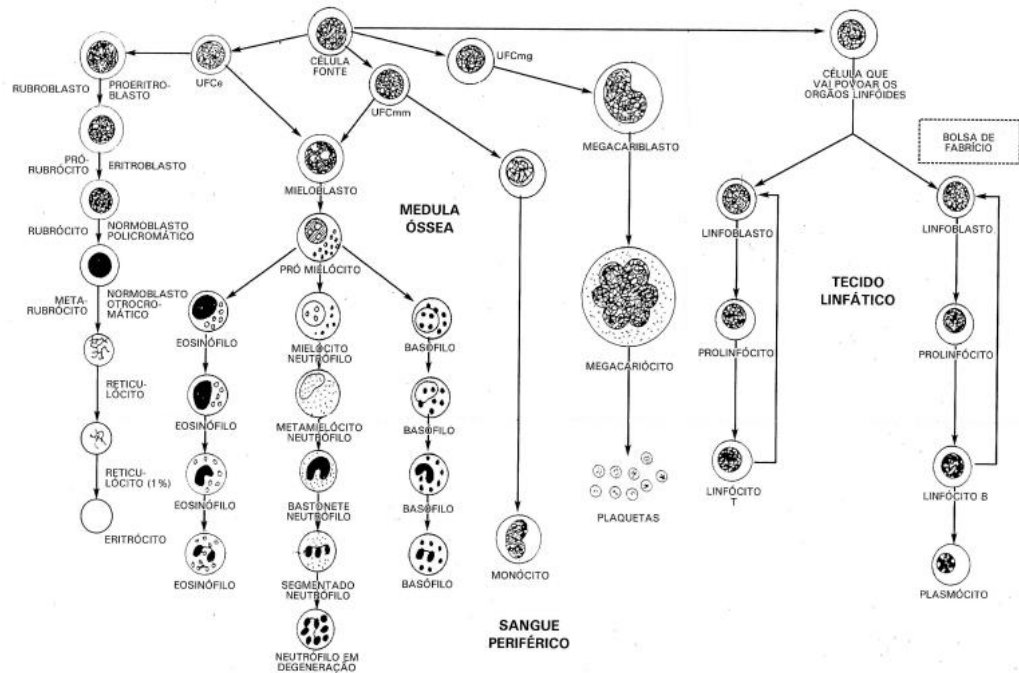
#### 2.1.1 SISTEMA HEMATOPOIÉTICO

A hematopoese consiste, basicamente, no processo de proliferação, diferenciação, maturação das células funcionais e manutenção do estoque de ferro (hemossiderina e ferritina) para a síntese da hemoglobina nos precursores eritroides (SILVA, 2017). A hematopoese engloba a produção de eritrócitos, denominada eritropoese, e também de leucócitos e plaquetas, processos denominados leucopoese e trombocitopoese, respectivamente (GARCIA-NAVARRO, 2005).

À medida que as células sanguíneas tornam-se mais diferenciadas e comprometidas com certa linhagem celular, a sua capacidade de replicação vai se reduzindo, sendo finalmente perdida quando se encontram maduras no sangue periférico (FRANCO et al. 2008).

A formação das células sanguíneas dá-se através de células precursoras, as células-tronco pluripotenciais; estas últimas dão origem a todas as células heterogêneas funcionais do sangue e do sistema imune (CANESIN, 2005), como visualizado na Figura 1.

Figura 1 - Hematopoese em animais domésticos



Fonte: GARCIA-NAVARRO (2005).

Conforme Junqueira (2013), a leucopoiese é desenvolvida a partir da célula precursora pluripotencial, da qual se diferenciam os progenitores granulocíticos (mieloblastos) e monocíticos (monoblastos), denominados Unidade Formadora de Colônia Granulocítica (UFC-G). Já a classe celular dos mieloblastos, por sua vez, origina um dos três tipos de granulócitos: neutrófilo, eosinófilo ou basófilo. Os monoblastos, entretanto, dão origem aos monócitos. São estes, que ao penetrar nos tecidos do organismo, tornam-se macrófagos/histiócitos.

Ainda obtida a partir da mesma célula precursora, têm-se a linhagem linfoide, que se diferencia em dois tipos celulares, quais sejam: O prolinfócito B origina o linfócito B maduro na própria medula óssea, enquanto o precursor T desloca-se na corrente sanguínea até o timo, onde torna-se o linfócito T. Linfócitos maduros concentram-se nos tecidos linfóides do organismo, tais como linfonodos, baço e MALT maduro (RUDIN e THOMPSON, 1998).

A leucopoiese, portanto, diferencia-se a partir da célula-tronco precursora e segue em sua linha de maturação: mieloblasto, progranulócito (promielócito), mielócito, metamielócito, neutrófilo bastonete e neutrófilo segmentado (GRIDEM, TYLER e COWELL, 2009).

A eritropoiese, contudo, possui a diferenciação da célula-tronco em Unidade Formadora Eritróide (BUF-E), através da IL-3 (Interleucina 3), na presença de eritropoietina (EPO), originando assim, os eritrócitos (LOPES, 2007).

A produção e a maturação dos eritrócitos podem ser divididas em seis etapas sucessivas, a partir da BUF-E: rubriblasto (proeritroblasto), prorubrícito (eritroblasto), rubrícito



(normoblasto ortocromático), metarrubricito (normoblasto metacromático), reticulócito (eritrócito policromático) e eritrócito maduro (GARCIA-NAVARRO, 2005).

Até a fase de metarrubricito, as células ficam na medula óssea e já nas fases finais de maturação, podem ser encontrados no sangue periférico na forma de reticulócito. Nos mamíferos, destacando-se os caninos e felinos, a fase de proliferação celular, de célula pluripotencial até metarrubricito, leva em torno de dois a três dias, enquanto o restante, ou seja, a fase de maturação, leva em torno de cinco dias (LOPES, 2007).

Todavia e de acordo com Thrall (2007), as denominadas plaquetas, todavia, são fragmentos citoplasmáticos anucleados originados pelos megacariócitos maduros, seus precursores. Em ordem de maturação celular, estão: célula tronco (pluripotente), célula progenitora multipotente, Unidade Formadora de Colônia Megacariocítica (UFC-M), megacarioblasto e megacariócito maduro (STOCKHAM, 2011).

### **2.1.2 CELULARIDADE**

A composição celular básica da medula óssea pode ser dividida, segundo Cowell et al. (2009), em série eritroide imatura (rubriblastos e pró-rubriblastos), série eritroide madura (rubricitos e metarrubricitos), série mieloide imatura (mieloblastos e pro-mielócitos) e, por fim, série mieloide madura (mielócitos, metamielócitos, bastonetes e segmentados).

A medula óssea de cães e gatos geralmente tem <5% e <10% de linfócitos e plasmócitos, respectivamente, e estes estão amplamente distribuídos pela medula óssea, assim como pequena quantidade de eosinófilos.

Macrófagos, contudo, correspondem a <2% da celularidade medular (GRIDEM, TYLER e COWELL, 2009). A série monocítica compreende uma pequena porcentagem do total de células da medula. Ademais, vale ressaltar que monoblastos não podem ser diferenciados de mieloblastos em microscopia óptica (HARVEY, 2012).

Osteoclastos e osteoblastos podem ser visualizados na medula, mesmo que em menor quantidade, sendo mais comumente encontrados em animais jovens (Cowell et al., 2009). Já os megacarioblastos são dificilmente identificados, sendo encontrados nas formas de promegacariócitos e megacariócitos (RIZZI; CLINKENBEARD; MEINKOTH, 2010). Ainda assim, há células miscelâneas: adipócitos, células endoteliais, fibroblastos, alguns mastócitos, células blásticas não identificáveis e núcleos livres, verificados em aspirados de medula em animais (GRIDEM, TYLER e COWELL, 2009). Constata-se ainda, a presença de estoques de ferro medulares, estas que, segundo Gridem et al, (2002) são um indicativo de ferro

armazenado, que deve estar aumentado nos casos de inflamação crônica e na anemia imunomediada, processos em que a fagocitose de eritrócitos está aumentada. A quantidade de estoques de ferro é menor em filhotes, e tende a aumentar com o envelhecimento do animal (GRIDEM, TYLER e COWELL, 2009).

Para a obtenção e análise de células hematopoiéticas, faz-se necessária a técnica de aspiração intraóssea (PI) de medula, como método de coleta. Segundo Raskin (1998), as punções ocorrem na crista ilíaca, no trocânter maior do fêmur, na área trans-ilíaca e na região epifisária proximal do úmero. O material, contudo, deve ser colhido em condições assépticas, com o paciente sob anestesia geral e devem ser utilizadas seringas contendo anticoagulantes para promover a sucção (RASKIN, 1998).

## 2.2 LEUCEMIAS

As leucemias são neoplasias malignas progressivas e cumulativas, com comprometimento generalizado da medula óssea e geralmente do sangue periférico (ACOSTA et al, 2011). Essas alterações correm por uma proliferação desordenada das células hematopoiéticas, que, mediadas por autorreplicação clonal anormal, substituem as células normais da medula, adquirindo características de malignidade (VAIL, 2008).

A leucemia possui origem em uma única célula, porém o mecanismo molecular é multifatorial e abrange diversos processos de controle da multiplicação e do crescimento celular (FRANCO et al, 2008).

### 2.2.1 CLASSIFICAÇÃO

A leucemia podem ser ocorrer em todas as linhagens de células hematopoiéticas, ou seja, nos linfócitos, eritrócitos, monócitos, granulócitos, mastócitos e megacariócitos (ETTINGER; FELDMAN, 1995).

A classificação das leucemias, entretanto, depende da célula de origem, maturidade ou grau de diferenciação das células neoplásicas, evolução clínica e da quantidade de blastos (ECCO, 2000), conforme Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação simplificada das Leucemias em cães e gatos

TIPO DE DISTÚRBBIO	CELULAS DE ORIGEM	TIPOS DE LEUCEMIA
Distúrbios Mieloproliferativos	Granulócitos	Leucemia granulocítica
		Leucemia eosinofílica
		Leucemia basofílica
	Monócitos	Leucemia monocítica
	Eritrócitos	Mielose eritróide
		Policitemia vera
	Megacariócitos	Leucemia megacariócita (mielose)
		Trombocitemia essencial
	Linhagens celulares diversas	Leucemia mastocítica
		Leucemia indiferenciada
		Leucemia mielomonocítica
Linhagens celulares mistas	Leucemia eritróide	
	Síndromes mielodisplásicas	
Distúrbios Linfoproliferativos	Linfócitos	Leucemia linfocítica crônica
		Leucemia linfoblástica aguda
	Plasmócitos	Leucemia plasmocitária

Fonte: Adaptado de ETTINGER; FELDMAN (1995).

As doenças mieloproliferativas são definidas por uma proliferação anormal e neoplásica de células não-linfóides com origem na medula óssea, incluindo células granulocíticas, monocíticas, eritrocíticas e megacariocíticas (RASKIN, 1996; ETTINGER; FELDMAN, 2005), enquanto as doenças linfoproliferativas referem-se à proliferação anormal de células linfóides. As alterações linfoproliferativas são muito mais comuns nos animais domésticos que as mieloproliferativas (THRALL, 2006). A partir da maturidade ou grau de diferenciação das células neoplásicas e evoluções clínicas são classificadas como agudas ou crônicas (THRALL, 2006). As leucemias agudas possuem predominância de blastos na medula óssea, visto que a transformação neoplásica ocorre nas etapas iniciais da hematopoiese. No caso de leucemias crônicas, isso acontece tardiamente, decorrente de uma superprodução de células maduras e bem diferenciadas (BIONDO, 2005; FRANCO et al. 2008).

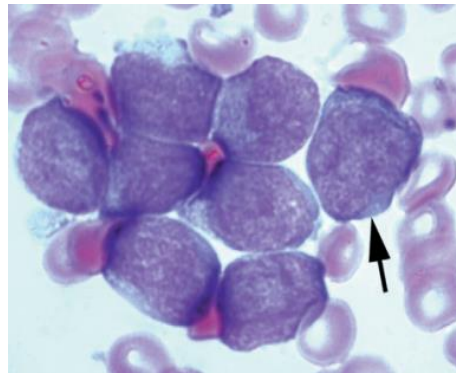
### 2.2.2 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) caracteriza-se pela presença de células imaturas, os linfoblastos, no sangue e medula óssea (ETTINGER; FELDMAN, 1995; THRALL, 2006). Na veterinária, a etiologia ainda não está completamente elucidada, mas tem sido associada a doenças genéticas (SUTER et al, 2011).

Acerca da evolução e, conforme Nelson e Couto (2015), a LLA tende a ser grave devido ao comportamento biológico agressivo, com predomínio de células linfóides na medula óssea e, secundariamente, no sangue, podendo infiltrar órgãos linfóides e outros tecidos.

Microscopicamente e sob o entendimento de Thrall (2006) e Cowell et al, (2009), dos achados mais comuns de LLA, estão as alterações morfológicas dos linfócitos: Basofilia e granulação citoplasmática, cromatina nuclear fina/frouxa, nucléolos evidentes e múltiplos, núcleos com morfologia de bordas anormal e demais (Figura 2).

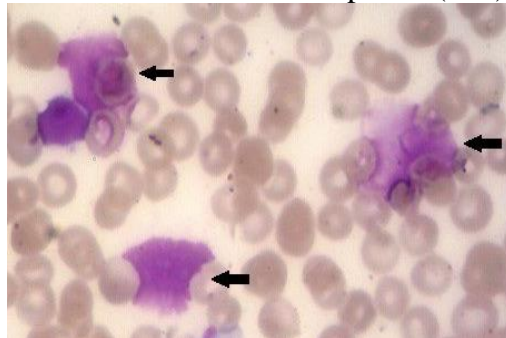
Figura 2 - Esfregaço sanguíneo de cão com Leucemia Linfoblástica Aguda, mostrando linfoblastos com padrão de cromatina fino e granular, nucléolos ocasionais e fracos (seta).



Fonte: THRALL, (2006, p. 137).

Além disso, Manchas de Gumprecht comumente são achados atribuídos as leucemias de origem linfóides (DUSSE et al, 2013). Essa “locução de sombras” refere-se, portanto, a linfócitos lisados provenientes da constante linfopose (Figura 3).

Figura 3 - Citologia de medula óssea de cão com Leucemia Linfoblástica Aguda, evidenciando as Manchas de Gumprecht (seta).



Fonte: ALCÂNTARA, et al. (2010).

Há, ainda, segundo Thrall (2006), dificuldade para diferenciar LLA de linfoma na fase leucêmica, pois em ambas há a presença de linfoblastos no sangue e na medula óssea, porém, a

diferença entre os dois diagnósticos é que, na maioria das vezes, a leucemia linfoblástica aguda não compreende linfadenopatia.

#### *2.2.2.1 SINAIS CLÍNICOS*

Leucemias geralmente apresentam sinais clínicos vagos e inespecíficos (ACOSTA et al., 2011), alguns já relatados incluem letargia, anorexia, perda de peso, claudicação, febre persistente, vômito, diarreia, infecções recidivantes (ETTINGER; FELDMAN, 1995).

Linfadenopatia leve, esplenomegalia, hepatomegalia e sangramentos podem estar associados aos casos de leucemia aguda, assim como palidez das mucosas e petéquias (ETTINGER e FELDMAN, 1995; MORRIS e DOBSON, 2007).

Outros sinais descritos foram lesões oculares, tais como hemorragias na retina, conjuntiva e glaucomas. Sinais neurológicos como paresias, tremores e infecções secundárias também podem caracterizar a LLA (MORRIS; DOBSON, 2007).

#### *2.2.2.2 DIAGNÓSTICO*

O diagnóstico da leucemia pode ser obtido associando-se os achados clínicos à análise citológica do esfregaço sanguíneo, aspirado de células de linfonodos, órgãos linfóides e pelo mielograma, bem como pela histopatologia e pela imuno-histoquímica, que também possui a finalidade de classificar a linhagem celular das leucemias (MORRIS; DOBSON, 2007).

No que tange às anormalidades hematológicas encontradas em cães com LLA, a contagem leucocitária pode apresentar uma variação de 4.000 células/ $\mu$ L a um valor superior a 100.000 células/ $\mu$ L (COUTO, 1985). No hemograma, alterações laboratoriais incluem anemia, trombocitopenia, linfocitose e acentuada presença de linfoblastos (THRALL, 2006).

O mielograma é uma ferramenta diagnóstica essencial nessa doença, consistindo em um aumento de linfócitos e contagem de linfoblastos superior a 30% (ADAM et al, 2009).

Técnicas moleculares (PCR) para rearranjos de receptores de antígenos (PARR) são amplamente utilizadas para classificar o perfil da leucemia, através da aplicação da citometria de fluxo para identificação dos marcadores de membrana da população neoplásica (B ou T), podendo apresentar valor prognóstico (ADAM et al, 2009; NELSON e COUTO, 2015).

### 2.2.2.3 *DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS*

O diagnóstico diferencial deve ser realizado para descartar outras enfermidades como leucemias mieloides agudas, síndromes mielodisplásicas, linfoma em fase de leucemização e condições que cursem com hipoplasia dos compartimentos medulares, ou então, aplasia (BIONDO, 2005). A leucemia linfocítica crônica e o linfoma com linfocitose também devem ser descartados para confirmação do diagnóstico (TOMAZ; VALE; SOTO-BLANCO, 2013).

Além disto, são recomendados a realização e monitoração de hemograma completo, perfil bioquímico sérico, radiografia torácica e abdominal e ultrassonografia (HENRY; HIGGINBOTHAM, 2010).

### 2.2.2.4 *TRATAMENTO*

O tratamento de escolha para leucemias é a quimioterapia, sendo que a resposta ao tratamento varia muito de acordo com o tipo da doença (GARCIA-NAVARRO, 2005).

A associação de prednisolona a antineoplásicos como citosina arabinosídeo e protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona) (BICHARD; SHERDING, 2008), podem auxiliar no controle da doença. Estes quimioterápicos, entretanto, atuam em células que se encontram no ciclo celular, interrompendo sua divisão mitótica na metáfase (ROSENTHAL, 1981). A prednisolona, todavia, promove a diminuição da produção de eosinófilos e linfócitos, além de estimular a eritropoiese e a produção de leucócitos polimorfonucleares (MACEDO, 2002).

### 2.2.2.5 *PROGNÓSTICO*

O prognóstico de cães diagnosticados com LLA é desfavorável, na medida em que é uma neoplasia altamente proliferativa e de curso rápido (AVERY e AVERY, 2007).

Apesar do uso de quimioterapia agressiva associada a tratamento de suporte, dependendo do estado geral do animal, o tempo de sobrevivência é reduzido: entre 1 a 6 meses, mas raramente excede os 3 meses. Animais não tratados geralmente vivem menos de 2 semanas (NELSON e COUTO, 2015).

### 3 RELATO DE CASO

Foi atendida, na Clínica Veterinária HOVET de Blumenau/SC, no dia 04/07/2023, um canino, fêmea, de aproximadamente 4 meses, da raça Husky Siberiano. O animal estava internado em outro Hospital Veterinário e foi encaminhado para a HOVET, com suspeita de hemoparasitose ou leucemia. Apresentando sinais neurológicos, como tremores de cabeça, o animal mostrava mucosas hipocoradas, apresentava hiporexia, êmese, ataxia, perda de consciência e episódios de hematoquezia. O paciente encontrava-se refratário ao tratamento com doxiciclina, dexametasona e antieméticos, instituídos pelo Médico Veterinário anteriormente responsável.

Durante o atendimento clínico, foram aferidos todos os parâmetros físicos do animal, que não apresentaram alterações. Procedeu-se então, coleta de sangue e envio de amostras para análise posterior, no Laboratório Veterinário VETEX, Unidade Blumenau/SC. Foi solicitado, inicialmente: hemograma, exames bioquímicos (AST, ALT, FA, GGT e PTS-frações) e exame complementar de imagem (ultrassonografia computadorizada).

O primeiro hemograma do cão foi realizado em 04/07/2023. Sendo assim, os resultados de eritrograma, leucograma e plaquetograma podem ser visualizados ao longo das Tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1 - Leucograma do dia 04/07/23, canino com suspeita de Leucemia Linfoblástica Aguda

LEUCOGRAMA		
Parâmetros	Resultados (%)	Intervalo de Referência, conforme FELDMAN, et al., (2000), KANEKO, et al., (2003) e MEYER e HARVEY (2004).
Leucócitos	396.400/uL	8.000 a 16.000/ $\mu$ L
Mielócitos	0,00%	0 /uL 0 / $\mu$ L
Metamielócitos	0,00%	0 /uL 0 / $\mu$ L
Bastonetes	0,00%	0 /uL 0 a 160 / $\mu$ L
Segmentados	4,00%	15.856 /uL 3.700 a 11.100 / $\mu$ L
Linfócitos	96,0%	380.544 /uL 2.250 a 7.200 / $\mu$ L
Monócitos	0,00%	0 /uL 100 a 1.600 / $\mu$ L
Eosinófilos	0,00%	0 /uL 100 a 800 / $\mu$ L
Basófilos	0,00%	0 /uL 0 / $\mu$ L
<b>Observações de série branca</b>	Linfócitos atípicos +++ Presença de Linfoblastos +++	

Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX (2023).

Tabela 2 - Eritrograma do dia 04/07/23, canino com suspeita de Leucemia Linfoblástica Aguda

<b>ERITROGRAMA</b>		
<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Intervalo de Referência, conforme FELDMAN, et al., (2000), KANEKO, et al., (2003) e MEYER e HARVEY (2004).</b>
Eritrócitos	2,4 milhões/uL	5,5 a 7,0 milhões/ $\mu$ L
Hematócrito	16%	34 a 40 %
Hemoglobina	5,3 g/dL	11,0 a 15,5 g/dL
VCM	66,67 fl	65 a 78 fl
HCM	22,08 pg	20,0 a 24,0 pg
CHCM	33,12%	30 a 35 %
RDW	16,20%	12 a 15 %
<b>Observações de série eritróide</b>	Discreta policromasia Discreta anisocitose	

Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX (2023).

Tabela 3 - Plaquetograma e proteinograma do dia 04/07/23, canino com suspeita de Leucemia Linfoblástica Aguda

<b>PLAQUETOGRAMA E PPT</b>		
<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Intervalo de Referência, conforme FELDMAN, et al., (2000), KANEKO, et al., (2003) e MEYER e HARVEY (2004).</b>
<b>PROTEÍNA PLASMÁTICA TOTAL</b>	4,00 g/dL	5,0 a 6,5 g/dL
<b>PLAQUETAS</b>	135.000 mil/uL	200.000 a 600.000 mil/ $\mu$ L
<b>Avaliação plaquetária</b>	Morfologia normal	

Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX (2023).

O perfil bioquímico solicitado abrangia ALT/TGP (Alanina Aminotransferase), AST/TGO (Aspartato Aminotransferase), FA (Fosfatase Alcalina), GGT (Gama Glutamil-Transferase) e Proteína total/frações (Albumina, Globulina e Relação Albumina/Globulina). Estes exames foram realizados a partir de soro sanguíneo, através da metodologia colorimétrica (FA e Proteína Total), e cinética (IFCC), para as demais enzimas. O resultado dos exames bioquímicos está disposto na Tabela 4.



Tabela 4 - Exames bioquímicos do dia 04/07/23, canino com suspeita de Leucemia Linfoblástica Aguda

<b>BIOQUÍMICOS</b>		
<b>Parâmetros</b>		<b>Intervalo de Referência, conforme JAIN (2003), KANEKO, et al., (1997) e MEYER e HARVEY (2004).</b>
<b>ALT/TGP</b>		
Material: SORO SANGUÍNEO		
Metodologia: CINÉTICO UV (IFCC)		
Resultado: ..... 60,00 UI/L		7 a 92 UI/L
<b>AST/TGO</b>		
Material: SORO SANGUÍNEO		
Metodologia: CINÉTICO UV (IFCC)		
Resultado..... 229,00 UI/L		10 a 88 UI/L
<b>FOSFATASE ALCALINA</b>		
Material: SORO SANGUÍNEO		
Metodologia: COLORIMÉTRICO/CINÉTICO (BOWERS E MC COMB MODIFICADO)		
Resultado..... 115,00 UI/L		10 a 156 UI/L
<b>GGT</b>		
Material: SORO SANGUÍNEO		
Metodologia: CINÉTICO (SZASZ MODIFICADO)		
Resultado..... 34,00 UI/L		1,0 a 10,0 UI/L
<b>PROTEÍNA TOTAL E FRAÇÕES</b>		
Material: SORO SANGUÍNEO		
Metodologia: COLORIMÉTRICO/PONTO FINAL (VERDE DE BROMOCRESOL/BIURETO)		
Proteína total..... 2,93 g/dL		5,3 a 7,7 g/dL
Albumina..... 1,65 g/dL		2,3 a 3,8 g/dL
Globulinas..... 1,28 g/dL		2,3 a 5,2 g/dL
Relação albu/glob..... 1,29		0,50 a 1,70

Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX (2023).

O exame de imagem não foi realizado, por escolha do tutor. Mediante resultado dos exames iniciais, a paciente foi internada e recebeu transfusão com concentrado de hemácias. Um dia após esse procedimento, o hemograma foi repetido (Tabelas 5, 6 e 7).

Tabela 5 - Plaquetograma/Proteinograma do dia 05/07/23, canino com suspeita de Leucemia Linfoblástica Aguda

<b>PLAQUETOGRAMA E PPT</b>		
<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Intervalo de Referência, conforme FELDMAN, et al., (2000), KANEKO, et al., (2003) e MEYER e HARVEY (2004).</b>
<b>PROTEÍNA PLASMÁTICA TOTAL</b>	4,60 g/dL	5,0 a 6,5 g/dL
<b>PLAQUETAS</b>	127.000 mil/uL	200.000 a 600.000 mil/ $\mu$ L
<b>Avaliação plaquetária</b>	Morfologia normal	

Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX (2023).

Tabela 6 - Eritrograma do dia 05/07/23, canino com suspeita de Leucemia Linfoblástica Aguda

<b>ERITROGRAMA</b>		
<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Intervalo de Referência, conforme FELDMAN, et al., (2000), KANEKO, et al., (2003) e MEYER e HARVEY (2004).</b>
Eritrócitos	2,6 milhões/uL	5,5 a 7,0 milhões/ $\mu$ L
Hematócrito	19%	34 a 40 %
Hemoglobina	5,9 g/dL	11,0 a 15,5 g/dL
VCM	73,08 fl	65 a 78 fl
HCM	22,69 pg	20,0 a 24,0 pg
CHCM	31,05%	30 a 35 %
RDW	15,80%	12 a 15 %
<b>Observações de série eritróide</b>	Discreta policromasia Discreta anisocitose	

Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX (2023).

Tabela 7 - Leucograma do dia 05/07/23, canino com suspeita de Leucemia Linfoblástica Aguda

<b>LEUCOGRAMA</b>			
<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados (%)</b>		<b>Intervalo de Referência, conforme FELDMAN, et al., (2000), KANEKO, et al., (2003) e MEYER e HARVEY (2004).</b>
Leucócitos	357.800 mil/uL		8.000 a 16.000 mil/ $\mu$ L
Mielócitos	0,00%	o/ uL	0 / $\mu$ L
Metamielócitos	0,00%	o/ uL	0 / $\mu$ L
Bastonetes	0,00%	o/ uL	0 a 160 / $\mu$ L
Segmentados	1,00%	3578 uL	3.700 a 11.100 / $\mu$ L
Linfócitos	99,0%	354.222 /uL	2.250 a 7.200 / $\mu$ L
Monócitos	0,00%	o/ uL	100 a 1.600 / $\mu$ L
Eosinófilos	0,00%	o/ uL	100 a 800 / $\mu$ L
Basófilos	0,00%	o/ uL	0 / $\mu$ L
<b>Observações de série branca</b>	Linfócitos atípicos +++ Presença de Linfoblastos +++		

Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX (2023).

Com suspeita de leucemia ou leucocitose reativa, a paciente foi submetida a coleta de medula óssea para realização de mielograma. Sob sedação, a coleta deu-se através da técnica de punção intraóssea (PI), na região de trocânter maior do fêmur. Em laboratório especializado, as espículas medulares foram selecionadas e, posteriormente, confeccionadas lâminas com a técnica de *squash*. A coloração utilizada foi do tipo *Romanowsky (May Grunwald Giemsa)* e também panótico rápido (H&E). O resultado do mielograma, realizado pelo VETEX, Unidade Camboriú/SC, pode ser contemplado na Tabela 8.

Tabela 8 - Mielograma de cão, 04 meses, Husky Siberiano, com suspeita de Leucemia Linfoblástica Aguda

<b>MIELOGRAMA</b>		
<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Intervalo de Referência, conforme COWELL, et al., (2009) e STOCKHAM, et al., (2011).</b>
Mieolóide madura	6,60%	24,0 a 45,0%
Mielóide imatura	3,60%	2,5 a 5,0%
Eritróide madura	2,20%	28,4 a 51,5%
Eritróide imatura	0,20%	2,2 a 5,0%
Linfócitos	86,80%	3,3 a 14,0%
Plasmócitos	2,00%	1,5 a 3,0%
Eosinofílica madura	0,20%	0,0 a 4,0%
Relação M:E	4,30	0,75 a 2,53
Celularidade	> 75%	25,0% a 75,0%
Megacariócitos	1 / campo	2 a 10 / campo
<b>Descrição</b>	<p>Estoques de ferro presentes: +  Série megacariocítica diminuída, com morfologia preservada. Não foram visualizados megacarioblastos por espícula. Série eritróide diminuída, com morfologia preservada e maturação ordenada.  Série mielóide diminuída, com morfologia preservada e maturação desviada à esquerda.  Série linfóide aumentada, apresentando moderada displasia representada por figuras de mitose, linfócitos com núcleos irregulares como em “heart shape” e em “trevo de quatro folhas”, raros linfócitos em “espelho de mão” e moderada presença de linfoblastos.  Plasmócitos sem atipia evidente.  Não foram observados agentes causais, vesículas fagocíticas em macrófagos e outros tipos celulares atípicos.  <b>OBS:</b> Não foram visualizadas espículas íntegras.</p>	
<b>Interpretação</b>	<p>HIPOPLASIA ERITRÓIDE  HIPOPLASIA MIELÓIDE  HIPOPLASIA MEGACARIOCÍTICA  SUGESTIVO DE LEUCEMIA LINFÓIDE</p>	
<b>Obs.:</b>	<p>Os achados podem indicar distúrbios linfoproliferativos, como leucemia linfoblástica aguda e linfoma de estágio V, e também distúrbios mieloproliferativos, como leucemia mieloblástica aguda e leucemia aguda indiferenciada, ou ainda síndrome mielodisplásica. Recomenda-se testes citotóxicos e de imunofenotipagem (PARR) para classificação da neoplasia, e também acompanhamento hematológico. Não sendo eficazes as terapias estabelecidas, recoleta para posterior avaliação do quadro.</p>	

Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX (2023).

Para avaliação de clonalidade e classificação fenotípica da leucemia, as lâminas citológicas de medula óssea foram submetidas à PCR para rearranjos de receptores de antígenos (PARR), no Laboratório VETPAT, como cortesia ao laboratório parceiro. Neste exame, identifica-se a origem das células alteradas mediante anticorpos monoclonais direcionadas às moléculas das células, podendo ser originada de células T ou B. Neste caso, confirmou-se clonalidade para linfócitos B, concluindo o diagnóstico em leucemia linfoblástica aguda, de imunofenótipo B.

A filhote ficou internada desde sua chegada a HOVET, no dia 04/07/2023, até o dia de seu óbito, no dia 06/07/2023. O tratamento instituído no internamento era de suporte, já que

através da piora clínica significativa perceptível nos exames realizados (anemia não regenerativa e elevação dos linfoblastos), a aplicação de quimioterápicos não era recomendada (THRALL, WEISER e JAIN, 2006). O óbito precoce da paciente ocorreu antes mesmo da liberação do laudo de mielograma, exaltando a rápida progressão das leucemias, especificamente, das originalmente agudas.

## 4 DISCUSSÃO

Dentre os achados laboratoriais que instigaram a suspeita, e posterior confirmação diagnóstica da Leucemia Linfoblástica Aguda, estão a intensa leucocitose com predominância de linfócitos atípicos, especialmente em estágios imaturos (linfoblastos), identificados em esfregaço sanguíneo.

Segundo Weiser (2006), a LLA é uma neoplasia de origem hematopoética considerada rara em cães jovens, sendo caracterizada pela autorreplicação desordenada de linfoblastos na medula óssea, que podem ou não ser liberados para o sangue, caracterizando, respectivamente, leucemia leucêmica ou aleucêmica.

Neste caso, o diagnóstico de LLA baseou-se nos sinais clínicos e achados de hemograma, mielograma e PCR, estando de acordo com Nelson e Couto (2015).

Os achados de LLA incluem anemia não regenerativa, trombocitopenia e/ou neutropenia. Blastos também podem ser observados pelo exame de sangue (MORRIS; DOBSON, 2007). Analisando os hemogramas deste caso, destacam-se leucocitoses intensas, anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia e ainda, presença de linfoblastos.

A fisiopatologia da anemia (não regenerativa) e trombocitopenia presentes podem ser justificadas pela infiltração maciça de linfoblastos na medula óssea, impedindo a hematopoiese normal (mieloptise), e resultando na diminuição das séries eritróide e megacariocítica (NELSON e COUTO, 2015). Essa alteração indica que pelo menos 50% da medula óssea já foi substituída por tecido linfóide (HARVEY et al, 1981), reafirmando a gravidade desta doença.

Relativamente às anormalidades hematológicas encontradas em cães com LLA, a contagem leucocitária pode apresentar uma variação de 4.000 células/ $\mu$ L a um valor superior a 100.000 células/ $\mu$ L (COUTO, 1985). Nesse caso, a paciente apresentou uma leucometria extremamente elevada, sendo observada 396,40 mil/Ul células, referente a intensa linfocitose (96,0% das células), o que caracteriza um estágio avançado da doença.

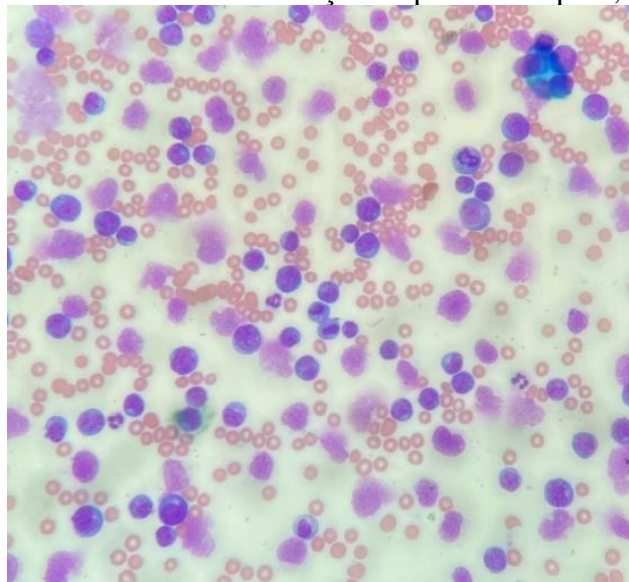
Quanto ao perfil bioquímico solicitado, que abrangia ALT/TGP (Alanina Aminotransferase), AST/TGO (Aspartato Aminotransferase), FA (Fosfatase Alcalina), GGT (Gama Glutamil-Transferase) e Proteína total/frações (albumina, globulina e relação albumina/globulina), identificou-se aumento da enzima GGT, além disso, foi constatado AST como limítrofe à referência para esta enzima. Outra alteração detectada consta em Albumina e Globulina, que estavam abaixo dos valores de referência para a espécie, identificando hipoproteinemia.

A leucemia linfoblástica aguda implica hepatomegalia e esplenomegalia, causadas pela infiltração de células neoplásicas nesses órgãos (REAGAN; ROVIRA; DENICOLA, 2011), o que também justifica o aumento de enzimas hepáticas (GGT e AST, neste caso) e a hipoproteinemia, encontradas nessa paciente.

Apesar da transfusão sanguínea realizada como tentativa de reestabelecer o desempenho hematológico, é possível visualizar, no segundo hemograma realizado dia 05/07/2023, que se mantiveram altos os índices leucocitários (357.800 mil/uL), ainda ocasionados pela exacerbada quantidade de linfócitos atípicos (354.222 /uL), associada a presença de linfoblastos.

O mielograma é uma ferramenta diagnóstica essencial. A leitura deste exame, nesse caso, foi realizada mediante as recomendações de Cowell et al. (2009). Após coloração de lâminas com *May Grunwald Giemsa*, foi realizada a seleção de lâminas (critério de inclusão de espículas). Em menor aumento (objetivas 4 e 10x), analisou-se a celularidade, morfofisiologia e quantificação de megacariócitos (Figura 4).

Figura 4 - Análise inicial de citologia de medula óssea de cão, 04 meses, Husky Siberiano, com suspeita de Leucemia Linfoblástica. Coloração de panótico rápido, objetiva de 10X.



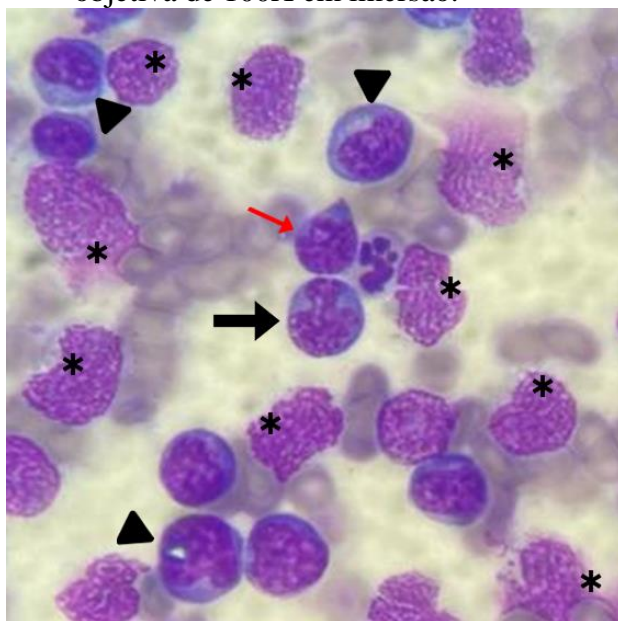
Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX (2023).

Em seguida, identifica-se o fundo de lâmina e a quantidade de depósitos de ferro na amostra. Já em maior aumento (objetivas 40 e 100x), verifica-se a morfologia e estágio de maturação celular. Por fim são definidas relação de células mielóides e eritróides (M:E) e porcentagem das classes celulares.

No exame de mielograma foram avaliadas 500 células, sendo observados valores abaixo da referência para a espécie em: Série eritróide madura (2,20%), eritróide imatura (0,20%), células mieloides maduras (6,60%) e megacariocítica (1/campo na objetiva de 40x). A série celular eosinofílica (0,20%), plasmocitária (2,00%) e mieloide imatura (3,60%), encontravam-se dentro dos valores de referência. Quanto aos linfócitos, verificou-se intenso descontrole celular (86,80%), o que explica o desequilíbrio da relação de células mieloides/eritróides (4,30). Pelo mesmo motivo, ilustra-se a intensa celularidade medular (>75%). Um aumento de linfócitos e contagem de linfoblastos superior a 30% na medula encontrados no presente relato corrobora com os dados descritos na literatura (ADAM et al, 2009).

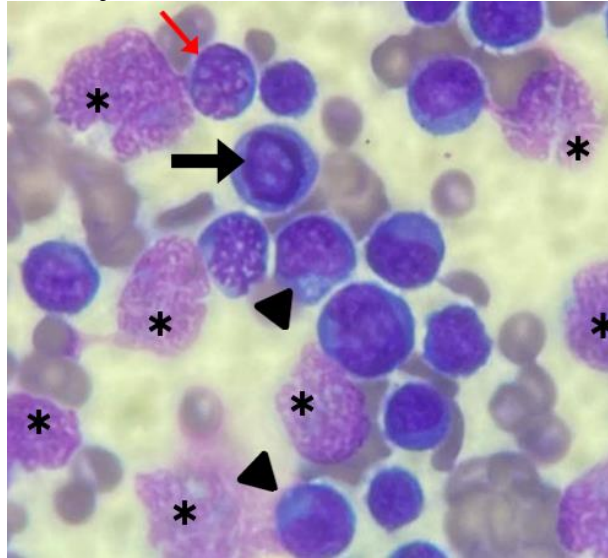
A morfologia dos linfócitos neste mielograma, entretanto, permanecem em formato nuclear geralmente irregular, em formato “heart shape”, “trevo de quatro folhas” e “espelho de mão” (Figura 5), com bordas mal definidas, alta proporção núcleo/citoplasma e basofilia citoplasmática acentuada, cromatina frouxa e granular/reticular, contendo de 2 a 3 nucléolos evidentes (Figura 6). Ademais, observou-se anisocitose e anisocariose marcantes nos linfoblastos, além de figuras de mitose (Figura 7).

Figura 5 - Citologia de medula óssea de cão com LLA, apontando linfócitos com núcleos em morfologia atípica “heart shape” (ponta de seta), em “trevo de quatro folhas” (seta preta), em “espelho de mão” (seta vermelha) e manchas de Gumprecht (asterisco). Coloração MGG, objetiva de 100X em imersão.



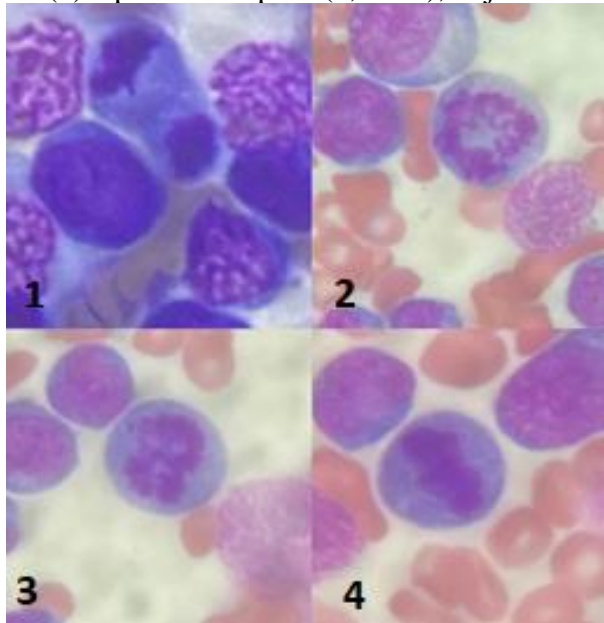
Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX (2023).

Figura 6 - Citologia de medula óssea de cão com LLA, mostrando linfócitos com nucléolos evidentes e múltiplos (seta), linfócitos com núcleos em “heart shape” (ponta de seta), manchas de Gumprecht (asterisco) e figura de mitose (seta vermelha). Coloração MGG, objetiva de 100X em imersão.



Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX, (2023).

Figura 7 - Citologia de medula óssea de cão com LLA, evidenciando figuras de mitose em linfócitos. Coloração MGG (1) e panótico rápido (2, 3 e 4), objetiva de 100X em imersão.



Fonte: Laboratório de Análises Veterinárias VETEX, (2023).



De acordo com Reagan, Rovira, DeNicola (2011), os linfoblastos costumam ser maiores que os linfócitos, contendo um núcleo proeminente com um ou mais nucléolos, cromatina mais aberta e finamente pontilhada, se comparada com o linfócito normal.

Linfócitos com projeções citoplasmáticas unilaterais (espelho de mão) normalmente são achados característicos de linfoma (MARTINI et al. 2013). Contudo, essa suspeita não foi mencionada pela escassa quantidade de células exibindo tal morfologia celular, além, da exclusão diagnóstica fornecida pelo exame PARR.

Sobre a confirmação diagnóstica, têm-se o PARR como um exame de PCR que define clonalidade e imunofenotipagem de linfócitos, o qual é um procedimento não invasivo que, segundo o VETPAT Laboratório Veterinário (2020), é indicado em casos de citologias inconclusivas ou amostras/quadros suspeitos de linfoma ou leucemias linfóides. Dessa forma, processos reativos não tumorais apresentam uma população de linfócitos policlonais (diversos subtipos de linfócitos envolvidos no processo reativo), já as neoplasias linfóides se originam de proliferações clonais (células tumorais que dão origem a diversas cópias malignas). Além de identificar processos linfóides neoplásicos, o PARR também indica o imunofenótipo predominante (B ou T).

Apesar da viabilidade do PARR como exame para a determinação do fenótipo, a aplicação da citometria de fluxo para identificação dos marcadores de membrana da população neoplásica seria desejável e permitiria mais informações a respeito da biologia do tumor (AVERY e AVERY, 2007). Infelizmente, esta técnica não foi realizada no presente caso.

Na maioria dos casos de leucemia linfóide aguda, os animais não respondem bem ao tratamento preconizado, devido a intensa infiltração de células neoplásicas malignas em órgãos, ocasionando sua falência (NELSON e COUTO, 2015).

Animais não tratados geralmente vivem menos de 2 semanas (NELSON e COUTO, 2015), outrossim a este caso, em que o animal veio a óbito antes mesmo da liberação do resultado de seu mielograma.

## 5 CONCLUSÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda é uma doença de prognóstico desfavorável, devido a rápida progressão da doença e evolução dos sinais clínicos.

Apesar de, atualmente, haver fácil acesso aos testes diagnósticos veterinários, o valor correspondente ao mielograma e especialmente, o PARR, impedem a realização corriqueira destes exames na rotina veterinária. Tais métodos, contudo, exigem vasto conhecimento e experiência por parte do Patologista Clínico Veterinário que os realiza.

Destaca-se a importância da realização do esfregaço sanguíneo e contagem diferencial leucocitária por microscopia óptica para identificação de reações neoplásicas, atipias celulares e confirmação da trombocitopenia, principais alterações que culminam na suspeita clínica de LLA.

Como uma medicina em constante expansão, faz-se necessário a elaboração de mais estudos acerca desta doença, visando formas de tratamento mais dinâmicas, diagnósticos mais acessíveis, e conseqüente melhoria de sobrevida dos animais acometidos.

## REFERÊNCIAS

- ACOSTA, I. C. et al. **Leucemia Linfoblástica aguda em cão: Relato de caso**. Anais do VIII CONPAVET. São Paulo: CONPAVET, 2011. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/207541/000986153.pdf?sequence=1&isAllowed=y> . Acesso em: 27 ago. 2023.
- ADAM, F.; VILLIERS, S.E.; WATSON, K.; COYNEAND, L.B. Clinical pathological and epidemiological assessment of morphologically and immunologically confirmed canine leukaemia. **Veterinary and Comporative Oncology**, v.7, n.3, p.181–195, 2009.
- ALCÂNTARA, K. C. et al. **Atlas de Hematologia**. In: 11 Conpeex, 2014, Goiânia. Anais do 11 CONPEEX, 2014. v. 0. p. 4874-4878.Goiânia, 2010.
- APPEL, Gabriela. **Leucemia em cães**. 2015. 42 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
- AVERY, A.C.; AVERY, P.R. Determining the significance of persistent lymphocytosis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.**, v.37, n.2, p.267-282, 2007.
- BICHARD, S.J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de pequenos animais**. 3ed. São Paulo: Roca, 2008.
- BIONDO, Al. W.. **Doenças Mieloproliferativas**. In: Simposio de Patologia Clínica Veterinaria da Regiao Sul do Brasil. 2., 2005, Porto Alegre. Anais do 2o Simposio de Patologia Clínica Veterinaria da Regiao Sul do Brasil. Porto Alegre, 2005.
- CANESIN, A. P. M. N. **Padronização da coleta e quantificação de célulastronco hematopoiéticas no sangue do cordão umbilical de cães**. 2005. 48 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinaria) Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrarias e Veterinarias. Jaboticabal Sao Paulo, 2005.
- COUTO, C.G. Clinicopathologic aspects of acute leukemias in the dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.186, p.681-685, 1985.
- COWELL, R.L.; TYLER, R.D.; MEINKOTH, J.H. et al. **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. 3. ed. São Paulo: MedVet, 2009. Cap. 26, p.390-422.
- DUSSE, L. M. S. et al.. Gumprecht shadows: when to use this terminology?. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 49, n. 5, p. 320–323, out. 2013.
- ECCO, R.; FIGHERA, R.; G.RAÇA, D. L. Leucemia Mielocítica em um Cão. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 30, n° 5, p. 905-908, out. 2000.
- ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Moléstias do cão e do gato**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1995. 2v.

FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAINN, N.C. Schalm's veterinary hematology. 5 ed. **Lippincott Williams & Wilkins**, 2000. 787p.

FRANCO, D. G. et al. **Leucemia canina: aspectos laboratoriais e clinicos – revisao de literatura**. Veterinária e Zootecnia. Botucatu, ano XXIII, supl. ao v.15, n° 3, p.15-18, dez. 2008.

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA. Responsável Técnico: Alberto Jorge Garcia Guimarães. Guarulhos: **Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**, 2009. Bula de remédio.

GARCIA-NAVARRO, C. E. K. **Manual de hematologia veterinária**. 2. ed. São Paulo: Varela, 2005. 206 p.

HARVEY, J.W. **Disorders of bone marrow**. In: Harvey JW (ed). Veterinary hematology. A diagnostic guide and color atlas. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012. cap. 9. p. 260–318.

HARVEY, J.W.; TERREL, T.G.; HYDE, D.M.; JACKSON, R.I. Well-Differentiated Lymphocytic Leukemia in a Dog: Long-Term Survival Without Therapy. **Veterinary Pathology**, v.18, p.37-47, 1981.

HENRY, Carolyn J., HIGGINBOTHAM, Mary Lynn. **Cancer management in small animal practice**. St. Louis: Elsevier, 2010. 405 p.

JAIN, N.C. **Essentials of veterinary hematology**. Malvern, Pennsylvania: Lea &Febiger, 2003.

JUNQUEIRA, L. C. U. **Histologia básica I** L.C. Junqueira e José Carneiro.12 .ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5 ed. San Diego: Academic Press, 1997.

LOPES, T.A.; BIONDO, A.W.; SANTOS, A.P. **Manual de patologia clínica veterinária**. 3ª Ed., Santa Maria, RS: Departamento de patologia clínica da universidade Federal de Santa Maria, 2007. 117 p.

MACEDO, J.; OLIVEIRA, I. R. Corticosteróides. In: SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

MATUS, R.E.; LEIFER, C.E.; MACEWEN, E.G. Acute lymphoblastic leukaemia in the dog: a review of 30 cases. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.183, p.859-862, 1983.

MARTINI. V; POGGI. A; RIONDATO. F; GELAIN. M. E; ARESU.L; COMAZZIS. Flowcytometric detection of phenotypic aberrancies in canine small clear cell lymphoma. **Veterinary Comparative and oncology**. v.13, n.3, 281, sep. 2013.

MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. **Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis**. 4. ed. St. Louis: Saunders, 2004.

MORRIS, Joanna; DOBSON, Jane. **Oncologia em Pequenos Animais**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2007. 295 p.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 1512p.

NOWOSH, V; ALENCAR, N.X.; MACIEIRA, D.B. **Applicability of PCR-based clonality assay in dogs with multicentric lymphoma**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.69, n.3, p.761-765, 2017.

RASKIN, R. Medula óssea. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. São Paulo: Manole, 1998. cap.64, p.1135-1142.

REAGAN, W. J.; ROVIRA, A. R. I.; DENICOLA. **Atlas de Hematologia Veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter Ltda., Cap.9, p.57-66, 2011.

RIZZI T. E, MEINKOTH J. H, CLINKENBEARD KD. **Normal hematology of the cat**. In: 455 WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. Schalm's veterinary hematology. 6th ed. Ames, 456 IA:Wiley-Blackwell; 2010:811-820.

ROSENTHAL, R.C. Clinical applications of Vinca alcalóides. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.179, n. 11, p.1084-1086, 1981.

RUDIN C. M, Thompson C. B. **B-Cell Development and Maturation**. Seminar in Oncology 1998; 25(4):435-46.

SILVA, M. N. **Hematologia veterinária**. Belém: EditAedi, 2017. E-book (110 p.). Disponível em: <https://livroaberto.ufpa.br/jspui/handle/prefix/734>. Acesso em: 26, ago. de 2023.

SUTER, S.E.; SMALL, G.W.; SEISER, E.L.; et al. **FLT3 mutations in canine acute lymphocytic leukemia**. BMC Cancer, v.11, p.38, 2011.

STOCKHAM, S. L. & SCOTT, M. A. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária**. Editora Guanabara Koogan, 2ª edição, Rio de Janeiro, 2011. 744 p.

THRALL, M. A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. Editora Roca. 1ª edição, 2007. 688 p.

THRALL, M. A.; WEISER, G.; JAIN, N. **Avaliação Laboratorial da Medula Óssea**. In: THRALL, M. A. et al. Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária. São Paulo: Roca, p.141-169, 2006.

TOMAZ, Klivio Loreno Raulino; VALE, Andre Menezes do; SOTO-BLANCO, Benito. Leucemia linfoblástica aguda em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, ano XLII, n. 41, 2013

VAIL, D.M. **Neoplasia Linfóide**. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. Manual Saunders. Clínica de Pequenos Animais. 3ª Ed. São Paulo: Roca, 2008. p.303-305.

VETPAT LABORATÓRIO DE ANÁLISES VETERINÁRIAS (São Paulo) (org.). **PARR: Diagnóstico e Imunofenotipagem de Linfomas**. 2020. TECSA rede de Laboratórios. Disponível em: <https://vetpat.com.br/produto/parr-diagnostico-e-imunofenotipagem-de-lymfomas/>. Acesso em: 10 set. 2023.