

Linfoma intravascular canino - aspectos clínicos, patológicos e imunohistoquímicos

Intravascular Lymphoma in Canine - Clinical, Pathological and Immunohistochemical Aspects

Filipe Krasinski Cestari¹, Monica Regina de Matos², Jéssica Gonçalves dos Santos³, Giovane Franchesco de Carvalho⁴, Karim Cristhine Pase Montagnini⁵, Márcio Hamamura⁵, Olicies da Cunha⁵ & Aline de Marco Viott⁵

ABSTRACT

Background: Intravascular lymphoma (IL) is a rare disease characterized by presence of neoplastic lymphocytes in the lumen of blood vessels. Any tissue can be affected; however, the most frequently compromised areas of the body are the skin and the central nervous system (CNS). The clinical signs and macroscopic alterations caused by IL are nonspecific and are usually secondary to a continuous proliferative disorder, which leads to occlusion of the blood vessels with consequent thrombosis, hemorrhage and infarction. The objective of this work is to report a case of IL in a dog.

Case: An 8-year-old male Rottweiler dog was referred to the Veterinary Hospital of the Federal University of Paraná with a history of cerebellar ataxia that had not improved after treatment. At the neurological examination, cerebellar ataxia and deficit of nasal reflex were detected. A complete blood count showed presence of slight anemia (4.8 million red blood cells/mm³; normal ranges= 5.5-8.5 million/mm³) and thrombocytopenia (176.000/mm³; normal ranges= 250.000-500.000/mm³). Biochemical tests revealed a small increase in alanine aminotransferase (42 IU/L; normal ranges= 14-38 IU/L) and a slight decrease in alkaline phosphatase (49 IU/L; normal ranges= 90-170 IU/L). The cerebrospinal fluid (CSF) exhibited an increased protein concentration (147.3 mg/dL; normal ranges= 18-44 mg/dL) and pleocytosis (8 cells/μL; normal ranges= up to 5 cells/μL). No alterations were observed at radiographic and ultrasonographic exams. A clinical treatment was prescribed; however, in view of the worsening of the clinical signs, euthanasia was performed, and the body was submitted to a Laboratory of Pathology. At necropsy, moderate multifocal ulcers were observed in the oral cavity and ventral side of the tongue; moderately infarcted areas were detected in the spleen. Additional alterations such as fatty liver degeneration, glomerulonephritis, and pulmonary edema were also observed. Consequently, fragments from various tissues were collected, fixed in 10% formaldehyde, and processed for paraffin embedding and microtomy. Sections with a thickness of 5 μm were cut, and stained with hematoxylin and eosin. Microscopically, the cerebral cortex exhibited a marked number of round neoplastic cells with well-defined edges and scant cytoplasm filling the vascular lumen. Similar cells were observed in the lumen of the blood vessels in the cerebellum, spinal cord, liver, lungs, kidneys, and mucocutaneous junction. The cerebellum, mucocutaneous junction, and kidneys were submitted to immunohistochemical evaluation. The results were consistent with T cell lymphoma in the telencephalon, in the mucocutaneous junction, and in the cerebellum; however, the neoplastic cells observed in the kidneys were not positively stained by the antibodies used.

Discussion: Since, in this neoplasia, there is no formation of solid tumors as in other lymphomas, the diagnosis is more difficult both clinically and macroscopically, and hence a combination of immunohistochemistry and microscopy are indispensable. Immunohistochemistry for detection of the markers CD3, CD45RA, CD20, PAX5 and CD79a was essential to determine the cell type especially in the mucocutaneous junction, telencephalon, and cerebellum. Absence of staining for any of these markers on the neoplastic cells in the kidneys may be associated with a high degree of cellular undifferentiation, which worsens the prognosis. This case report highlights the importance of the combination of histopathological and immunohistochemical examinations with laboratory tests and the clinical picture of the animal for the diagnosis of this neoplasia, which can be difficult to identify.

Keywords: neuropathology, canine angiotropic lymphoma, immunohistochemistry.

Descritores: neuropatologia, linfoma angiotrópico canino, imunohistoquímica.

DOI: 10.22456/1679-9216.108580

Received: 22 October 2020

Accepted: 19 January 2021

Published: 20 March 2021

¹Laboratório Prevenção & Diagnóstico, Cascavel, PR, Brazil. ²Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Campus Toledo, Toledo, PR. ³Iowa State University, Ames, IA, USA. ⁴Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG), Cascavel. ⁵Universidade Federal do Paraná (UFPR), Setor Palotina, Palotina, PR. CORRESPONDENCE: A.M. Viott [alinedemarco@yahoo.com.br] & F.K. Cestari [filipekrares@gmail.com]. Laboratório de Patologia Veterinária - UFPR, Setor Palotina. Rua Pioneiro nº 2153. CEP 85950-000 Palotina, PR, Brazil.

INTRODUÇÃO

O linfoma intravascular (LI) é caracterizado pela proliferação de linfócitos no lúmen de vasos linfáticos, seios linfáticos e vasos sanguíneos, podendo envolver o subendotélio, mas não o parênquima [7]. Os sinais clínicos juntamente com as lesões macroscópicas são inespecíficos e dependem do local de multiplicação das células neoplásicas. O paciente pode apresentar hiporexia, prostração e letargia [13], ataxia, paraparesia e hiperestesia no pescoço e dorso [3].

Os achados macroscópicos são secundários à obstrução vascular, entre os quais destacam-se trombose, hemorragia e infarto [13]. Como as células neoplásicas se localizam no lúmen dos vasos, o exame citológico não é capaz de realizar o diagnóstico, sendo necessária a realização do exame histopatológico [4,14]. Histologicamente, o LI caracteriza-se por linfócitos altamente pleomórficos preenchendo o lúmen dos vasos. Embora qualquer tecido possa ser local de multiplicação do LI, os sítios de predileção são pele e sistema nervoso central (SNC) [15].

Em humanos pode se apresentar de duas formas, a progressiva, que se origina na pele, por vezes, com envolvimento visceral, e a agressiva, fatalmente rápida envolvendo órgãos internos [2,6,19]. O frequente envolvimento do SNC e a progressão da neoplasia tornam o prognóstico ruim. Como o LI tem desenvolvimento progressivo e gera lesões secundárias, a morte do animal pode ocorrer entre vinte dias a seis meses após o início dos sinais clínicos [5,16].

Este relato tem como objetivo descrever os aspectos clínicos, anatomopatológicos e imunohistoquímicos do LI em um canino.

CASO

Um cão, da raça Rottweiler com 8 anos de idade, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Setor Palotina, com histórico de ataxia cerebelar há aproximadamente um mês, sem melhora com corticoterapia. Após avaliação neurológica, evidenciou-se ataxia cerebelar e déficit de reflexo nasal. Foram solicitados exames complementares incluindo hemograma, bioquímica sérica, ultrassonografia abdominal e radiografia torácica. Ao hemograma havia discreta anemia (hemácias 4,8 milhões/mm³; valor de referência= 5,5-8,5 milhões/mm³) e trombocitopenia (plaquetas 176.000 mil/mm³; valor de referência= 250.000-500.000 mil/mm³). No exame

bioquímico constatou-se aumento discreto da alanina aminotransferase (42 UI/L; valor de referência= 14-38 UI/L) e ligeira diminuição da fosfatase alcalina (49 UI/L; valor de referência= 90-170 UI/L). Não foram observadas alterações nos exames de imagem (ultrassom e radiografia). O líquido cefalorraquidiano (LCR) apresentava aumento da concentração de proteínas (147,3 mg/dL; valor de referência= 18-44 mg/dL) e pleocitose (8 cél/μL; valor de referência= até 5 cél/μL).

No entanto, não foi possível determinar o diagnóstico clínico e dentre os diagnósticos diferenciais incluíam-se doenças imunomediadas, cerebelite e neoplasias. O animal foi tratado com prednisona¹, omeprazol², sulfametoxazol e trimetoprim³ e, devido à piora do quadro clínico, optou-se pela eutanásia.

O cadáver do animal foi encaminhado para o Laboratório de Patologia para a realização do exame anatomopatológico. O cão apresentava elevado escore corporal e as mucosas oral, ocular e prepucial estavam levemente pálidas. Observaram-se úlceras multifocais na cavidade oral e face ventral da língua medindo de 0,5 a 1,5 cm de diâmetro (Figura 1A). O fígado apresentava-se moderadamente aumentado e amarelado, com acentuada evidênciação do padrão lobular, caracterizando degeneração gordurosa. A cápsula renal apresentava-se moderadamente aderida e a superfície renal irregular e amarelada. O pulmão exibia aspecto úmido e brilhante e, ao corte, fluía discreta quantidade de líquido espumoso brancacento até o terço médio da traquéia, caracterizando edema. Os lobos craniais estavam hipercrepitantes e inflados, alterações estas condizentes com enfisema. Nos lobos caudais do pulmão observaram-se áreas multifocais de coloração vermelho escura, compatíveis com hemorragia. O baço apresentava-se moderadamente aumentado e na sua superfície observaram-se áreas multifocais bem delimitadas, medindo de 0,8 a 2 cm de diâmetro, que se evidentes sobre a cápsula esplênica e eram condizentes com infarto. O encéfalo estava moderadamente hiperêmico. Não foram observadas alterações que sugerissem neoplasia à avaliação macroscópica.

Durante a necropsia foram colhidos fragmentos de fígado, rim, baço, encéfalo, medula oblonga, pulmão e junção mucocutânea, que foram fixados em formol a 10% e processados pela técnica de inclusão em parafina, cortados à espessura de 5 micrômetros e corados por hematoxilina (Hematoxilina de Harris)⁴ e eosina (Eosina Amarelada)⁵ para a avaliação histopatológica [10].

Microscopicamente, por toda a extensão do córtex encefálico, obliterando a maioria dos vasos sanguíneos, havia células neoplásicas arredondadas, com bordos distintos e citoplasma basofílico escasso. O núcleo dessas células era redondo, com cromatina grosseiramente pontilhada com 1 ou 2 nucléolos evidentes. A anisocitose e anisocariose eram moderadas. Observaram-se mais de 4 mitoses por campo de grande aumento (CGA), sendo algumas atípicas (Figura 1B). Associado às células neoplásicas havia material eosinofílico homogêneo com restos celulares, caracterizando trombos de fibrina. Circundando vasos obliterados pela neoplasia, notava-se vasculite linfocitoplasmocitária multifocal acentuada, necrose neuronal multifocal com neuroniofagia moderada associada à discreta rarefação do neurópilo (polioencefalomalácia) e gliose acentuada no telencéfalo (Figura 1C). Na substância branca adjacente observou-se leucomalácia discreta. No cerebelo, medula espinhal, fígado e rim, tais células neoplásicas também foram observadas no lúmen vascular.

No fígado, além da neoplasia obliterando o lúmen dos vasos, notou-se degeneração gordurosa difusa e acentuada associada à necrose individual de hepatócitos nas regiões centrolobulares. No rim, células neoplásicas eram observadas tanto nos glomérulos quanto nos vasos sanguíneos intersticiais. Ainda nos rins observou-se necrose tubular aguda multifocal moderada a acentuada dos túbulos contorcidos proximais, além de glomerulonefrite membranoproliferativa e nefrite intersticial linfocitoplasmocitária. No baço não foram observadas células neoplásicas, porém observaram-se extensas áreas de necrose de coagulação (infarto).

A junção mucocutânea revelou ulceração focalmente extensa e, na submucosa adjacente, observou-se proliferação neoplásica de células redondas de alta celularidade com crescimento infiltrativo, pobremente encapsulada e bem demarcada. As células neoplásicas se arranjavam em mantos multifocais, diferentemente da proliferação neoplásica observada nos demais órgãos, onde as células neoformadas estavam restritas aos vasos sanguíneos. O estroma tumoral era delicado, composto por tecido fibrovascular. As características de núcleo e citoplasma eram semelhantes à descrita nos demais órgãos (Figura 1D).

Fragmentos de cerebelo, junção mucocutânea e rim foram submetidos à técnica de imuno-histoquímica (IHQ) com os respectivos anticorpos anti-CD3⁶, anti-

-CD45RA⁶, anti-CD20⁷, anti-PAX5⁸ e anti-CD79a⁹. A técnica seguiu o protocolo preconizado por Amorim *et al.* [1].

A avaliação IHQ da junção mucocutânea foi compatível com linfoma de células T (Figura 1E), sendo que as células foram positivas para anti-CD3 e anti-CD45RA. A IHQ do cerebelo (Figura 1F) revelou imunomarcagem para o anticorpo anti-CD3. As células neoplásicas do rim não apresentaram imunomarcagem positiva para os anticorpos utilizados, sendo diagnosticado como neoplasia intravascular indiferenciada.

DISCUSSÃO

As lesões microscópicas e IHQ observadas no cão deste relato são compatíveis com LI. Esta neoplasia raramente causa lesão macroscópica, visto que não induz formação de massas tumorais, como observado em outros tipos de linfoma. Segundo Oliveira *et al.* [13], a neoplasia está restrita aos vasos sanguíneos e os achados necroscópicos são secundários ao LI. As lesões secundárias comumente encontradas no LI são hemorragia, infarto e trombose. No presente caso somente o baço apresentou lesão macroscópica de infarto, porém não foram observadas células neoplásicas na microscopia. Acredita-se que a própria lesão de necrose de coagulação, causada pela isquemia induzida pelo tumor, acabou dificultando a visualização da neoplasia no tecido esplênico.

Dentre os achados laboratoriais, a anemia e a trombocitopenia foram mais relevantes. A trombocitopenia nos casos de LI é causada pelo consumo constante de plaquetas ocasionado pelos trombos tumorais [3]. Já a anemia pode ser acarretada por várias razões, entre elas, secundária à neoplasia ou por doença crônica [9].

O difícil diagnóstico do LI, particularmente se deve aos sinais clínicos inespecíficos que constituem febre, perda de peso e astenia. Tais sinais ocorrem em 25 a 50% dos casos em humanos [8]. Quando há lesão de pele a biópsia é uma ferramenta diagnóstica importante, pois revela as células neoplásicas no lúmen dos vasos da derme [13]. As biopsias de pele sem lesão macroscópica por vezes podem servir de diagnóstico e devem estar incluídas em casos de sinais neurológicos e que há suspeita dessa neoplasia [8]. Tal ferramenta diagnóstica é muito mais viável em termos de benefícios para o paciente e custos do exame em relação à biópsia encefálica. Apesar do LI estar localizado no lúmen dos vasos sanguíneos, o esfregaço sanguíneo não é capaz de detectar células neoplásicas, já que essas

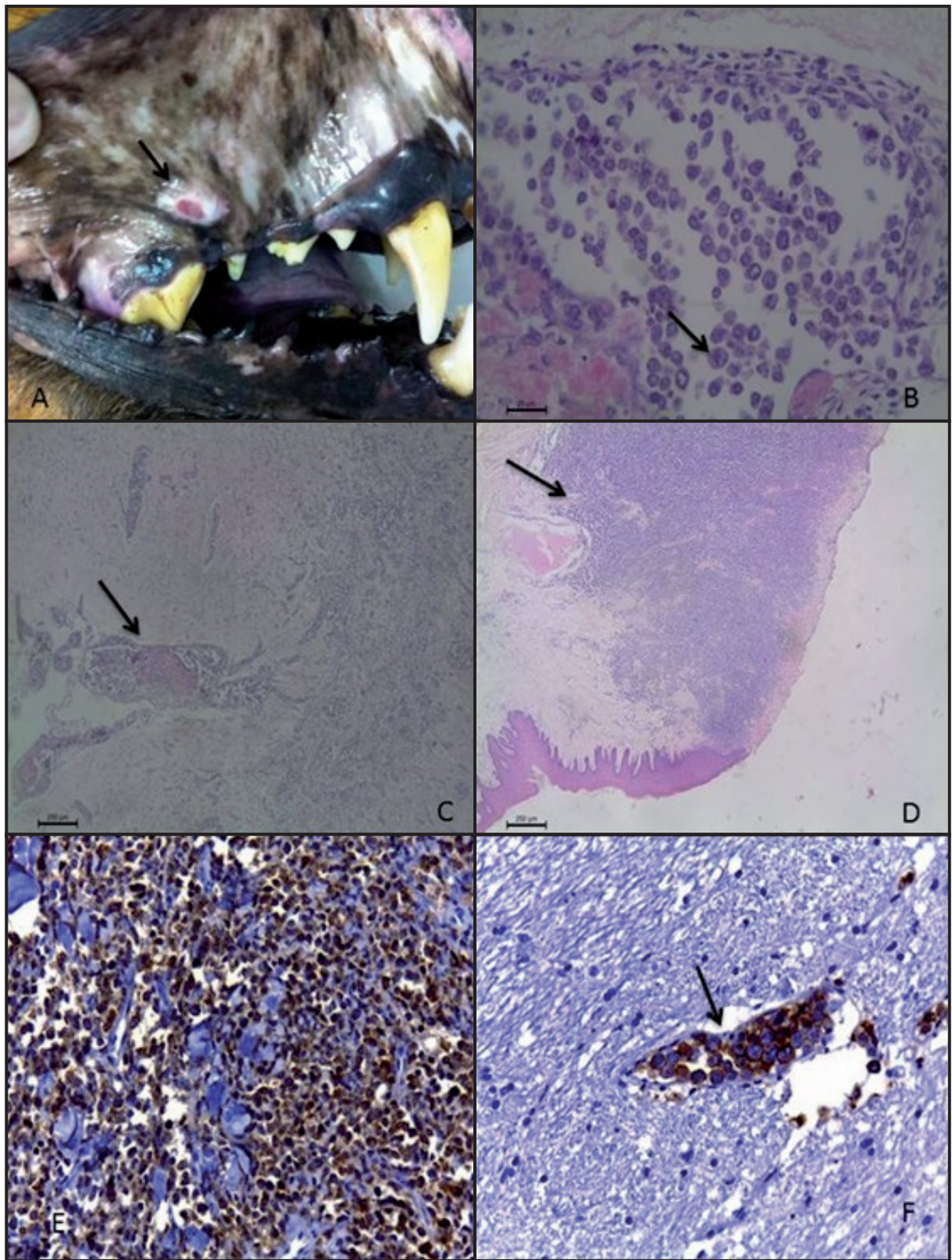


Figura 1. Linfoma intravascular em um cão. A- Observa-se presença de úlceras na cavidade oral medindo de 0,5-1,5 cm de diâmetro (seta). B- Aspecto histológico do linfoma intravascular no córtex occipital. Observam-se nos vasos sanguíneos células neoplásicas arredondadas, com bordos distintos e citoplasma basofílico escasso. A seta indica figura de mitose atípica [HE; 40x]. C- Nota-se no córtex occipital trombo associado às células neoplásicas obliterando o lúmen dos vasos (seta) associado à área focalmente extensa de malácia, com gliose acentuada [HE; 10x]. D- Na histologia da junção mucocutânea, observa-se proliferação neoplásica de células redondas (seta) em arranjo de manto invadindo a submucosa até a muscular profunda [HE; 100x]. E- Marcação citoplasmática para anticorpo anti-CD3 em células neoplásicas presentes na junção mucocutânea [40x]. F- Imunomarcação positiva para a anticorpo anti-CD45RA (seta) no citoplasma das células neoplásicas presentes nos vasos do cerebelo [40x].

células ficam restritas aos vasos de órgãos específicos, como o SNC, e não circulam no sangue periférico [3].

As células neoplásicas observadas na junção mucocutânea são morfológicamente semelhantes às células neoplásicas observadas no lúmen dos vasos dos outros órgãos. Porém, ao contrário do observado no encefalo, medula espinhal, fígado, rins e pulmão, as células neoplásicas estavam localizadas fora do vaso, formando um manto. Esse arranjo celular é frequentemente observado em outros tipos de neoplasias redondas, como o linfoma multicêntrico, mastocitoma, melanoma, tumor venéreo transmissível e histiocitoma [7]. Até o presente momento, não foram relatados casos de linfoma intravascular associado a esse tipo de arranjo celular e aspecto macroscópico. Além da morfologia celular ser muito semelhante à das células tumorais dos demais órgãos, às figuras de mitose também eram abundantes (com mais de quatro mitoses por campo de grande aumento). A IHQ revelou marcação positiva para linfoma de células T em junção mucocutânea e no cerebelo, portanto, a IHQ foi positiva para células neoplásicas da linhagem linfóide, corroborando para o diagnóstico de linfoma. Analisando tais fatores sugere-se que as células neoplásicas tenham extravasado do lúmen dos vasos e invadiram o tecido adjacente, concedendo esta aparência histológica. Dessa forma, devido à similaridade celular observada, acredita-se que é pouco provável que tal neoplasia tenha uma origem distinta do linfoma observado no tecido nervoso. Segundo Machado et al. [11], a razão pela qual o LI exhibe padrão exclusivamente intravascular de proliferação ainda não está clara, mas existem evidências que estas células expressam moléculas para aderir ao sistema vascular (endotélio) ao mesmo tempo que não têm a expressão de receptores envolvidos na diapedese. Dessa forma, acredita-se que houve falha neste mecanismo ou lesão traumática vascular que permitiu que houvesse diapedese e transmigração das células neoplásicas, conferindo essa aparência histológica à neoplasia na junção mucocutânea.

As manifestações clínicas e os achados macroscópicos e microscópicos do LI em caninos são

similares ao observado em humanos. Entretanto, a imunomarcagem dos LI em humanos revela principalmente linfomas de células B. A IHQ dos LI em caninos revela imunomarcagem heterogênea, sendo mais comum os linfomas T e os não-T e não-B [11], como observado em alguns órgãos do caso relatado. Os linfomas intravasculares de células B são raramente observados em cães [11]. A ausência da marcação IHQ para linfócitos B e T nas células neoplásicas intravasculares do rim, provavelmente ocorreu devido ao elevado grau de indiferenciação celular, o que confere pior prognóstico à neoplasia. O perfil imuno-histoquímico analisado no cerebelo não permitiu afirmar linhagem linfóide específica T ou B. No entanto, como a amostra da junção mucocutânea foi positiva para anti-CD3 e anti-CD45RA, o diagnóstico favorece um linfoma de células T com perda do antígeno CD3 [12,17,18].

Diante disto, o LI é uma doença que afeta variados órgãos e os sinais neurológicos são frequentes, mas não patognomônicos. Logo, deve ser incluído na lista de diagnósticos diferenciais em pacientes de grande porte e meia idade que apresentam sinais neurológicos associados à trombocitopenia. A histopatologia dos tecidos afetados é uma ferramenta útil de diagnóstico, e a IHQ pode apresentar resultados controversos quanto à diferenciação linfóide, principalmente em neoplasias pouco diferenciadas.

MANUFACTURERS

¹Merck Sharp & Dohme Saúde Animal Ltda. Cruzeiro, SP, Brazil.

²União Química Farmacêutica Nacional S.A. São Paulo, SP, Brazil.

³Merck Brasil S.A. Cotia, SP, Brazil.

⁴Ervegas Química Fina e Plásticos Ltda. Indaiatuba, SP, Brazil.

⁵CAQ Casa da Química Indústria e Comércio Ltda. Diadema, SP, Brazil.

⁶Dako - Agilent Technologies Inc. Santa Clara, CA, USA.

⁷Abcam plc. Pleasanton, CA, USA.

⁸Becton, Dickinson and Company. Newark, NJ, USA.

⁹Dako Denmark A.S. Glostrup, Denmark.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

REFERENCES

- 1 Amorim R.L., Torres Neto R. & Kiupel M. 2016.** Imuno-histoquímica no diagnóstico oncológico. In: Daleck C.R. & Nardi A. (Eds). *Oncologia em Cães e Gatos*. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, pp.133-146.
- 2 Arnn E.T., Yam L.T. & Li C.Y. 1983.** Systemic angioendotheliomatosis presenting with hemolytic anemia. *American Journal of Clinical Pathology*. 80(2): 246-251. DOI: 10.1093/ajcp/80.2.246.
- 3 Bush W., Throop J. L., Mcamanus P.M., Kapatkin A.M., Vite C.H. & Van Winkle J. 2003.** Intravascular lymphoma involving the central and peripheral nervous systems in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 39(1): 90-96. DOI: 10.5326/0390090.

- 4 **Cobcrof R. 1999.** Images in haematology: Diagnosis of angiotropic large B-cell lymphoma from a peripheral blood film. *British Journal of Hematology*. 104(3): 429-429. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.104003429.x.
- 5 **Cullen C.L., Caswell J.L. & Grahn B.H. 2000.** Intravascular lymphoma presenting as bilateral panophthalmitis and retinal detachment in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 36(4): 337-342. DOI: 10.5326/15473317-36-4-337.
- 6 **Gupta A.K., Lipa M. & Haberman H.F. 1986.** Proliferating angioendotheliomatosis: Case with long survival and review of literature. *Archives of Dermatology*. 122(3): 314-319. DOI: 10.1001/archderm.1986.01660150092023.
- 7 **Jacobs R.M., Messick J.B. & Valli V.E. 2002.** Tumors of the Hemolymphatic System. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 4th edn. Ames: Iowa State Press, pp.119-198.
- 8 **Kumar N., Keegan B.M., Rodriguez F.J., Hammack J.E. & Kantarci O.H. 2011.** Intravascular lymphoma presenting as a longitudinally-extensive myelitis: Diagnostic challenges and etiologic clues. *Journal of the Neurological Sciences*. 303(1-2): 146-149. DOI: 10.1016/j.jns.2010.12.016.
- 9 **Lane L.V., Allison R.W., Rizzi T.R., Stern A.W., Snider T.A., Moore P.F & Vernau W. 2012.** Canine intravascular lymphoma with over leukemia. *Veterinary Clinical Pathology*. 41(1): 84-91. DOI: 10.1111/j.1939-165x.2011.00399.x.
- 10 **Luna G.L. 1968.** *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3rd edn. London: Mcgraw Hill Book Co., 258p.
- 11 **Machado G.F., Castro M.B., Melo G.D., Ferreira W.L., Aylon E.G. & Alessi A.C. 2011.** Intravascular lymphomatosis in the central nervous system of dogs: immunohistochemical investigation in two cases. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 4(1): 47-51.
- 12 **Moore P.F. 2014.** A Review of Histiocytic Diseases of Dogs and Cats. *Veterinary Pathology*. 51(1): 167-184. DOI: 10.1177/0300985813510413.
- 13 **Oliveira L.B., Nóbrega J., Amorim R.L., Sant'ana F.J.F. & Reis Junior J.L. 2015.** Linfoma Intravascular de células T em cão. *Veterinária e Zootecnia*. 22(4): 575-579.
- 14 **Ridge L. & Swinney G. 2004.** Angiotropic Intravascular lymphosarcoma presenting as bi-cavity effusion in a dog. *Australian Veterinary Journal*. 82(10): 616-618. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2004.tb12604.x.
- 15 **Steinberg H. 1996.** Multisystem angiotropic lymphoma (malignant angioendotheliomatosis) involving the humerus in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 8(4): 502-505. DOI: 10.1177/104063879600800422.
- 16 **Summers B.A. & Delahunta A. 1985.** Cerebral angioendotheliomatosis in a dog. *Acta Neuropathologica*. 68(1): 10-14. DOI: 10.1007/bf00688949.
- 17 **Valli V.E., Myint M.S., Barthel A., Bienzle D., Caswell J., Colbatzky F., Durhan A., Ehrhart E.J., Johnson Y., Jones C., Kiupel M., Labelle P., Lester S., Miller M., Moore P., Moroff S., Roccabianca P., Ramos-Vara J., Ross A., Scase T., Tvedten H. & Vernau W. 2011.** Classification of canine malignant lymphomas according to the World Health Organization criteria. *Veterinary Pathology*. 48(1) : 198-211. DOI: 10.1177/0300985810379428.
- 18 **Valli V.E., Kass, P.H., Myint M.S. & Scott F. 2013.** Canine lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate, and treatment with survival. *Veterinary Pathology*. 50(5): 738-748. DOI: 10.1177/0300985813478210.
- 19 **Wick M.R., Banks P.M. & McDonald T.J. 1981.** Angioendotheliomatosis of the nose with fatal systemic dissemination. *Cancer*. 48 (11): 2510-2517. DOI: 10.1002/1097-0142(19811201)48:11<2510::aid-cnrcr2820481128>3.0.co;2-v.