

Linfoma renal primário em cão

Primary Kidney Lymphoma in a Dog

Samara Tereza Moraes Batista¹, Rosileide Santos Carneiro¹, Erick Platini Ferreira Souto²,
Artefio Martins de Oliveira², Antonio Flávio Medeiros Dantas²,
Almir Pereira de Souza¹ & Gabriela Noronha de Toledo¹

ABSTRACT

Background: Lymphoma is a malignant lymphoid tumor originating in the lymph nodes or other solid organs and comprises 90% of all hematopoietic tumors in dogs. However, primary kidney lymphoma is rare and is associated with nonspecific clinical signs. Tumor invasion in both kidneys can cause severe clinical signs due to renal failure, complicating the patient's treatment and prognosis. The aim of this case was to report the case of a dog affected by bilateral primary kidney lymphoma. In addition, to characterize the clinical and histopathological presentation due to the intense morphological changes.

Case: A 5-year-old male Poodle dog was admitted showing apathy and emesis for 5 days. On physical examination, the dog showed 10% of dehydration, reddish oral mucous membranes, poor body condition (score 1/5), uremic breath, and pain in the kidney area. Complementary tests revealed severe low white blood cells count, high BUN levels, high levels of potassium, calcium, and phosphorus (serum biochemistry). Abdominal ultrasound showed bilateral kidney enlargement. Fine needle aspiration of the mass (guided by ultrasound) revealed round cell tumor. Radiographs showed no alterations. The dog died due to his poor condition and necropsy was performed. On post-mortem examination, the kidneys were both enlarged, pale, and with an irregular subcapsular surface. The histopathological diagnostic was primary renal lymphoma. Immunohistochemical staining revealed that neoplastic cells were strongly positive for anti CD20 and PAX5, while negative for CD3, supporting the diagnosis of B-cell lymphoma.

Discussion: The diagnosis was based on clinical, complementary tests, fine needle aspiration, histopathological and immunohistochemical findings. In dogs, primary kidney tumors are uncommon and usually malignant. The presence of vomiting, uremic breath, dehydration, weight loss, and erosive and ulcerative lesions on the tongue (uremic glossitis) are clinical signs of chronic renal failure, and this condition was later confirmed by laboratory tests and histopathological findings. Dogs diagnosed with extra-nodal renal lymphoma, present clinical signs such as polydipsia, polyuria, vomiting, and uremic breath in some cases. These changes are compatible with changes observed in cases of renal failure. In this case, the severe azotemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, and hyperkalemia were due to the neoplastic infiltration in both kidneys. Additionally, the abdominal ultrasound revealed the tumor in both kidneys. Almost 38% of dogs with renal lymphoma presented in urine evaluation normal urine density and a large amount of protein in the urine, similar to those observed in this dog. When the lesions are on both kidneys, kidney failure develops and uremic extra-renal lesions appear, as observed in this case. The prevalence of primary kidney tumors in domestic animals corresponds to less than 1% of the total of the tumors reported, and they are usually in one kidney. In dogs, almost 60 - 70% of lymphomas are B cells, 30 - 40% are T cells, and less than 1% are null cells. B-cell lymphomas usually show less aggressive behavior when compared to T-cell lymphomas. Kidney lymphoma can be included as an important cause of kidney failure, and has slow and progressive development, making early diagnosis and treatment difficult.

Keywords: dog disease, lymphoproliferative disorder, kidney neoplasm, uremia.

Descritores: doença de cão, distúrbio linfoproliferativo, neoplasma renal, uremia.

DOI: 10.22456/1679-9216.112603

Received: 27 August 2021

Accepted: 28 December 2021

Published: 12 February 2022

¹Clínica Médica de Pequenos Animais & ²Laboratório de Patologia Animal, Hospital Veterinário Universitário (HVU), Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, PB, Brazil. CORRESPONDENCE: G.N. Toledo [bitoledo@hotmail.com]. Clínica Médica de Pequenos Animais, HUV - UFCG. Av. Universitária s/n. CEP 58708-110 Patos, PB, Brazil.

INTRODUÇÃO

Linfoma ou linfossarcoma é uma neoplasia linfoide originado nos linfonodos ou em outros órgãos sólidos como timo, baço e fígado, e são responsáveis entre 5 a 7% de todos os tumores caninos [6,12]. Entretanto, os linfomas compreendem 90% de todos os cânceres hematopoiéticos em cães [8]. Caracteriza-se pela expansão clonal de linfócitos atípicos, em quaisquer órgãos linfoides, pois devido a contínua circulação dos linfócitos atinge diferentes tecidos do organismo [20].

Assim como se observa no homem, nos cães, o linfoma primário renal é raro [4,10,16,17]. Geralmente, os sinais clínicos são inespecíficos, como por exemplo, letargia, perda de peso progressiva e anorexia. Sinais clínicos de insuficiência renal também podem estar presentes, e incluem vômitos, poliúria e polidipsia, assim como todas as alterações extra renais de uremia, nos casos mais graves [4,6,19].

Na Medicina Veterinária, o tratamento de linfomas extra nodais ainda não está bem estabelecido, indicando-se inicialmente a ressecção da massa tumoral, quando possível [19], associado ou não com quimioterapia e radioterapia. No entanto, a invasão tumoral em ambos os rins, podem causar graves sinais clínicos decorrentes da insuficiência renal, complicando o tratamento e prognóstico do paciente. Neste contexto, objetivou-se relatar o caso de um cão acometido por linfoma primário renal bilateral. Além disso, caracterizar a apresentação clínica e histopatológica devido as alterações morfológicas intensas.

CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário Universitário (HVU) Prof. Dr. Ivon Macedo Tabosa na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) um canino macho, da raça Poodle, com 5 anos de idade apresentando apatia e episódios de êmese há 5 dias. Ao exame físico, o animal apresentava-se em decúbito lateral, grau de desidratação de 10%, mucosas hiperêmicas, escore corporal 1 (1-5), hálito urêmico e dor à palpação abdominal na região renal.

Diante do estado geral do cão foram realizados exames complementares, como hemograma, urinálise, ultrassonografia abdominal, citologia e radiografia torácica.

O hemograma demonstrou severa leucopenia de 1.100 μ L (referência 6.000 - 16.000 μ L), com eritrograma e plaquetograma dentro dos valores de referência para a espécie. Na bioquímica sérica foi observado

severa azotemia, com creatinina 6,6 mg/dL (referência 0,5-1,5 mg/dL), ureia 59,0 mg/dL (referência 21-59,9 mg/dL, hiperfosfatemia 26,72 mg/dL (referência 2,6-6,2 mg/dL), aumento discreto de fosfatase alcalina 190,8 U/L (referência 20-156 U/L), hipercalcemia 7,68 mmol/L (referência 4,37-5,35 mmol/L) e hipocalcemia 6,96 mg/dL 56 (referência 2,25-2,83 mg/dL). De acordo com a International Renal Interest Society-IRIS [9], o paciente foi classificado no estágio IV da doença renal crônica.

Na urinálise, constataram-se alterações discretas na densidade 1.018 (referência 1.020 -1.045), observou-se quantidade discreta de proteína; contudo a relação proteína creatinina urinária 3,2 mg/dL revelando proteinúria moderada.

Na ultrassonografia abdominal foi observado nefromegalia bilateral. O rim esquerdo com aproximadamente 8,5 cm, e o rim direito com mais ou menos 10 cm de comprimento em seu eixo longitudinal. As alterações encontradas foram superfície irregular, perda do formato anatômico, perda da relação córtico-medular, pelve renal indefinida e córtex renal heterogêneo. Divertículos não foram visualizados. Os achados foram compatíveis com neoplasia renal bilateral. Visualizou-se também uma estrutura hiperecoica e heterogênea, com contorno definido e irregular, dimensões de 6,8 x 4,8 cm, localizado em margem caudal do rim direito.

Foi realizada punção aspirativa por agulha fina da massa, guiada por ultrassom. Observou-se amostra hiper celular composta por células redondas neoplásicas dispostas isoladamente, com núcleo redondo e central, cromatina condensada e nucléolos de difícil visualização. O citoplasma era escasso e pálido. Anisocitose e anisocariose moderadas. Figuras de mitose presentes.

Radiografias torácicas em 3 projeções (lateral direita, esquerda e ventro dorsal) foram realizadas em busca de metástases, mas não foram visualizadas alterações.

Devido ao grave quadro clínico, o cão foi internado na tentativa de estabilizar a síndrome urêmica, monitoramento do quadro clínico e possível instituição do protocolo de quimioterapia para linfoma. Durante a internação, o animal foi submetido a sondagem nasogástrica para facilitar a administração da medicação e alimentação. Além da fluidoterapia com Ringer Lactato^{®1} [na taxa de 100 mL/kg em 12 h de infusão], omeprazol^{®1} [0,7 mg/kg, IV, a cada 12 h] a fim de tratar a gastrite, ondansetrona^{®2} [0,2 mg/kg, IV, a cada 12 h] como antiemético, Sucralmax^{®1} [1 g/animal, VO, a cada 8 h]

como protetor gástrico, cloridrato de tramadol^{®1} [2 mg/kg, IM, a cada 12 h] para analgesia. Foi administrado hidróxido de alumínio³ [25 mg/kg, VO, a cada 8 h] junto com alimentação (patê renal), para reduzir a hiperfosfatemia e a Clindarix^{®3} [11 mg/kg, IV, a cada 24 h] como antibioticoterapia para a doença periodontal existente.

Devido à gravidade do quadro clínico do paciente, não foi possível a instituição do protocolo quimioterápico. Devemos nos atentar ao fato de as alterações clínicas eram severas e dificilmente o animal seria beneficiado pelo tratamento padrão. O animal morreu e foi encaminhado para necropsia.

No exame *post mortem*, observou-se animal em estado corporal magro, apresentando mucosas congestionadas, tártaro dentário e lesões erosivas e ulcerativas na face látero-ventral da língua. Os rins apresentavam-se bilateralmente aumentados, pálidos e com a superfície subcapsular marcadamente irregular (Figura 1A). Ao corte, observou-se massa brancocenta, homogênea e bem delimitada estendendo-se irregularmente através das regiões córtico-medular, e moderada ectasia da pelve renal (pielectasia) [Figura 1B].

Fragmentos teciduais de órgãos das cavidades torácica a abdominal, sistema nervoso central, linfonodos e pele foram colhidos, fixados em formol tamponado a 10%, processados rotineiramente para histopatologia, seccionados em cortes com 3 µm de espessura e corados por Hematoxilina e Eosina^{®4} (HE).

Secções histológicas de rim foram ainda submetidas à técnica imuno-histoquímica (IHQ). Secções histológicas de 4 µm foram desparafinizadas em xilol, hidratadas em concentrações decrescentes de etanol e lavadas em água destilada. Em seguida foram submetidos à recuperação antigênica pelo calor em solução de citrato 10 mM (pH 6,0) na panela Dako Pascal^{®5}. Posteriormente, as lâminas foram colocadas em temperatura ambiente por 20 min para resfriamento, sendo lavadas com água deionizada. Após a recuperação antigênica foi realizado o bloqueio da peroxidase endógena com a imersão das lâminas em Peroxide Block^{®6} pronto para uso. Após essa etapa, os cortes foram lavados em solução tris (pH 7,4) e, a seguir, os sítios inespecíficos foram bloqueados com Protein block^{®5} (reação inespecífica). Incubação com os anticorpos primários (anti-CD20⁵, anti-CD3⁵ e PAX5⁵) por 18 h a 4°C. Como sistema de amplificação e detecção utilizou-se o Dako Envision^{®5} e o cromógeno DAB^{®5}. As lâminas foram contra coradas com Hematoxilina de Harris^{®7}.

Na avaliação histopatológica observou-se neoformação densamente celular, mal delimitada e expansiva, subvertendo cerca de 90% da arquitetura renal e composta por células neoplásicas frouxamente agrupadas, arranjadas em manto e sustentadas por delicado estroma fibrovascular (Figura 2A). As células neoplásicas eram redondas, pequenas, com citoplasma escasso e de limites evidentes. O núcleo redondo, pequeno, centralizado, com a cromatina grosseiramente pontilhada e nucléolo de difícil visualização. Moderada anisocitose e anisocariose. Foram visualizadas raras células neoplásicas de tamanho e conformações aberrantes. As figuras de mitoses eram frequentes [1 a 3 por campo na objetiva de maior aumento (400x)]. Observou-se ainda áreas multifocais de necrose intratumoral. Nas várias secções histológicas analisadas, foi possível verificar a predominante substituição dos néfrons pela massa neoplásica, com quase completo desaparecimento dos túbulos contorcidos, desde a região medular até a pelve; e os raros glomerúlos remanescentes apresentavam-se espaçados uns dos outros e com acentuado espessamento da membrana basal, diminuição do espaço urinário, espessamento da cápsula de Bowman e aderência entre o tufo de capilares e a cápsula (sinequias). Características morfológicas compatíveis com linfoma renal primário bilateral.

Foram observadas ainda áreas focais de infiltração de células neoplásicas, com características e em arranjo semelhantes, no coração, fígado e linfonodo hepatogástrico, compatíveis com focos metastáticos. Na língua, observaram-se áreas multifocais de ulceração do epitélio associada a debris celulares, fibrina e discreto infiltrado inflamatório neutrofílico.

A coloração imuno-histoquímica revelou que as células neoplásicas eram fortemente positivas para anti CD20^{®5} (Figura 2B) e PAX5^{®5} (Figura 2C), enquanto eram negativas para CD3^{®5} (Figura 2D), apoiando o diagnóstico de linfoma de células B.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de linfoma renal de células B associado a insuficiência renal crônica foi estabelecido com base nos achados clínicos, laboratoriais, citológicos, anatomopatológicos e imuno-histoquímicos.

Seguindo a proposta da Organização Mundial de Saúde (OMS), o linfoma canino é classificado anatomicamente, de acordo com sua origem, em multicêntrico, mediastinal, alimentar, cutâneo e extra nodal.

A mais comum, ocorrendo em mais de 80% dos casos, é multicêntrica, seguida da alimentar, mediastínica e cutânea. A forma extra nodal é menos prevalente, inferior a 18% dos casos e pode ocorrer em qualquer tecido ou órgão que não os órgãos linfoides [14,19].

Neoplasias renais primárias são incomuns nos animais domésticos. Geralmente malignos em cães, gatos e cavalos e benignos em bovinos. Em cães, aproximadamente 70% são epiteliais, 25% mesenquimais e 5% de nefroblastoma [11]. Contudo, casos de linfoma renal já foram anteriormente descritos [2,17-19].

O linfoma canino tem-se demonstrado de ocorrência frequente em algumas raças, a exemplo do Pastor Alemão, Boxer, Cocker Spaniel, São Bernardo, Basset Hound, Golden Retriever, Yorkshire e Labrador Retriever [7,21]. Diferindo da raça deste caso, que se tratava de um Poodle.

Em um estudo retrospectivo realizado com 29 cães diagnosticados com linfoma renal, 48% dos pacientes apresentaram episódios de vômito [17,19]. Neste caso, as alterações no exame físico corroboram com os autores supracitados. Além disso, o paciente também apresentou perda de peso.

Nesse caso, a presença de episódios de vômito, hálito urêmico, desidratação, emagrecimento e lesões erosivas e ulcerativas na língua (glossite urêmica), direcionaram a um quadro de insuficiência renal crônica, posteriormente confirmada pelos exames laboratoriais e achados anatomopatológicos.

Cães diagnosticados com linfoma extra nodal renal, apresentam sinais clínicos como polidipsia, poliúria, vômitos e hálito urêmico em alguns casos. Essas alterações são compatíveis com alterações observadas em quadros de insuficiência renal [19].

Mediante resultados dos exames complementares, foi observado grave azotemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipercalemia. Consideramos que essas alterações bioquímicas no cão em questão foram decorrentes da possível infiltração neoplásica nos rins, uma vez que, na ultrassonografia foi observado alterações sugestivas de neoplasia renal. Nossos resultados foram validados pela azotemia e hiperfosfatemia em um cão de 2 anos de idade com suspeita de linfoma renal [2]. Além disso, em um estudo em que 86% dos cães com suspeita de linfoma renal, apresentavam aumento de creatinina e 14 % hiperfosfatemia [17].

Um total de 38% dos cães com linfoma renal apresentou na urinálise, isostenúria e proteinúria [17]. As mesmas alterações foram observadas no paciente deste caso.

Um estudo realizado com o objetivo de fornecer informações adicionais sobre características ultrassonográficas do linfoma renal canino, observou perda da definição cortico-medular em 9/10 cães, renomegalia em 8/10 cães e concluíram que a citologia guiada por ultrassom confirmou o diagnóstico de linfoma renal em 78% dos pacientes [18], sinais esses, que foram observados no animal em questão e confirmado pelo mesmo método.

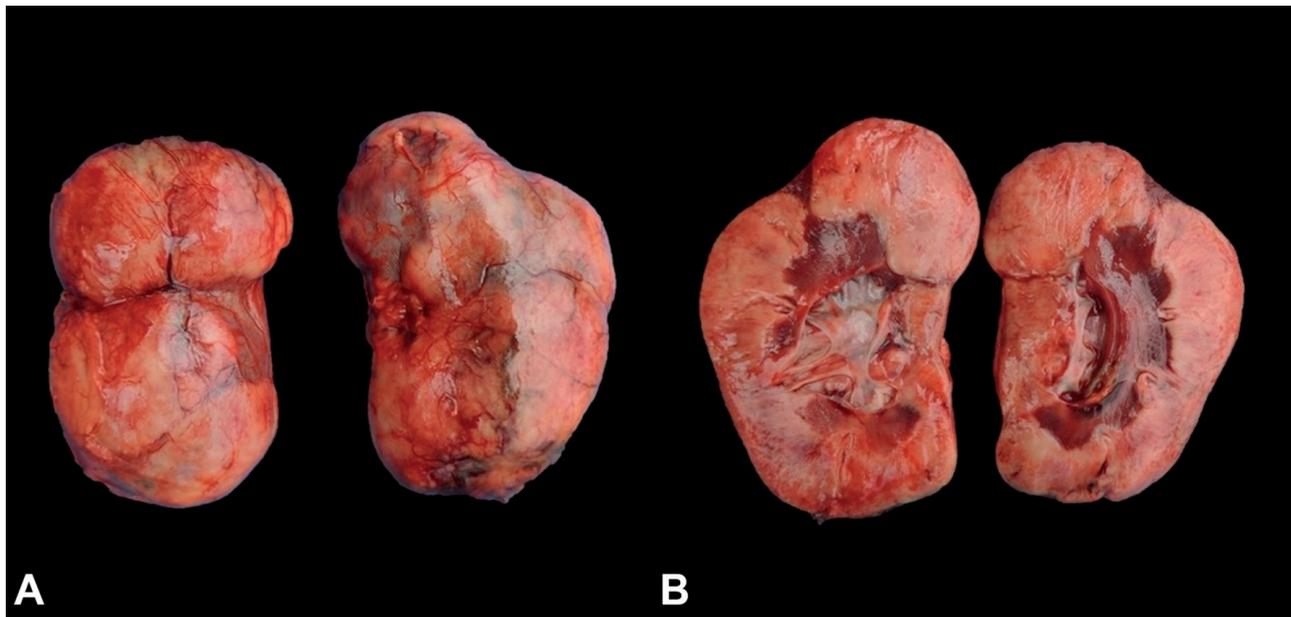


Figura 1. Linfoma renal primário bilateral. A- Rins esquerdo e direito aumentados, brancos e com a superfície subcapsular marcadamente irregular. B- Rim direito, secção longitudinal evidenciando massa branca, homogênea e bem delimitada estendendo-se irregularmente através das regiões córtico-medular. Note a moderada ectasia da pelve renal.

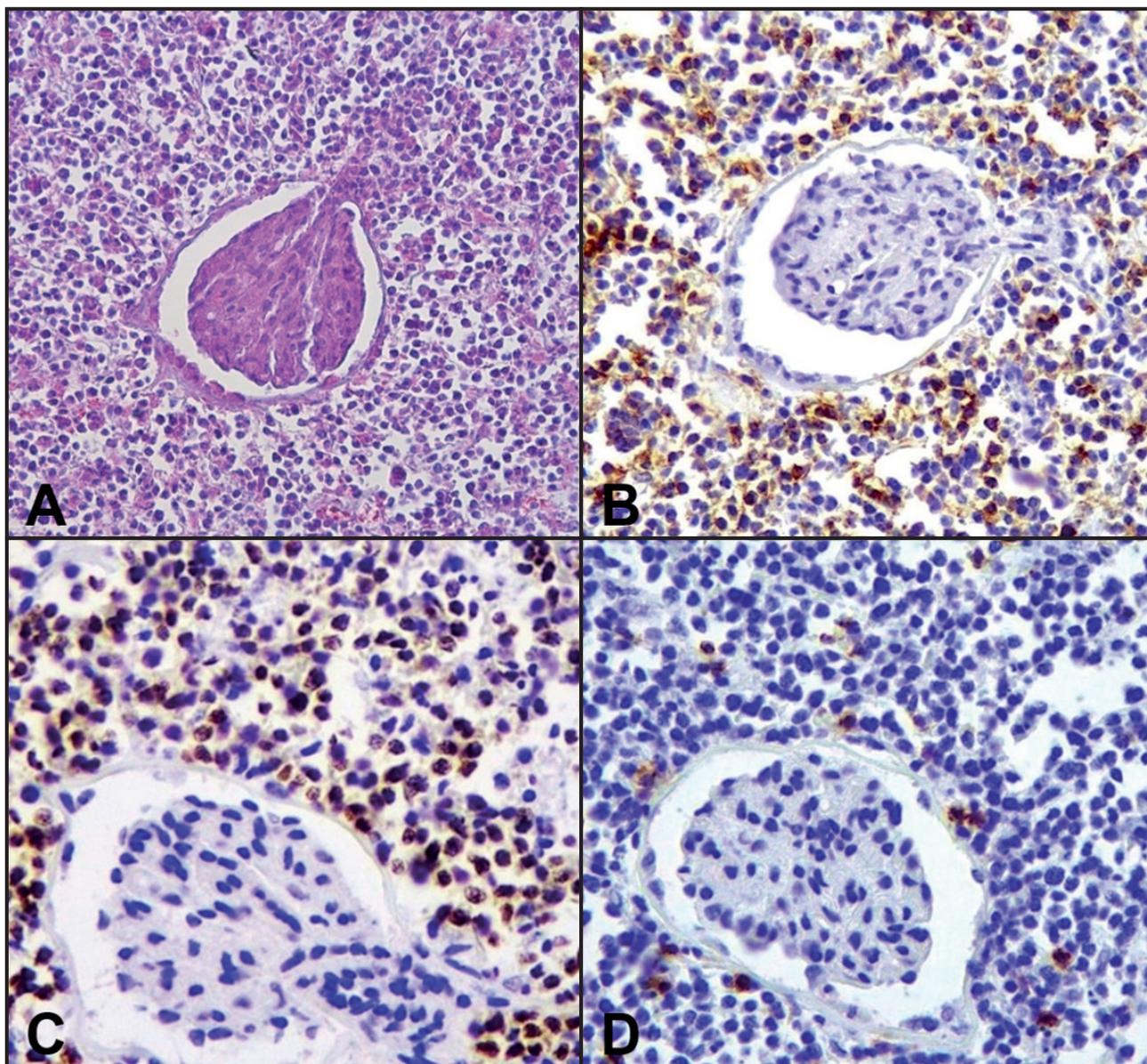


Figura 2. Linfoma renal primário bilateral. A- Córtex renal. Infiltração de linfócitos neoplásicos no tecido intersticial [HE; Obj.40x]. B- Córtex renal. Linfócitos neoplásicos CD20 positivos em marrom [IHC; Obj.40x]. C- Córtex renal. Linfócitos neoplásicos positivos para PAX5 em marrom [IHC; Obj.40x]. D- Córtex renal. Imunomarcagem negativa para receptores CD3 nos linfócitos neoplásicos [IHC; Obj.40x].

É importante evidenciar que o linfoma renal apresenta sinais clínicos inespecíficos, contudo pacientes com linfoma renal bilateral, habitualmente cursam com insuficiência renal, demonstrando sinais clínicos da síndrome urêmica e alterações laboratoriais compatíveis [17,19].

As alterações vistas durante o exame anatomopatológico evidenciaram intensa substituição do parênquima renal por células neoplásicas, que subverteram a morfologia e comprometeram o funcionamento renal.

É válido destacar que lesões renais unilaterais não induzem insuficiência renal, pois o rim contralateral hígido compensa o funcionamento do rim enfermo [15]. Contudo, quando as lesões são bilaterais, instala-

se um quadro de insuficiência renal e manifestam-se as lesões extra renais de uremia [15], como observado nesse caso.

Em se tratando de lesões de etiologia neoplásica, os rins podem ser acometidos por neoplasias primárias ou, mais frequentemente, secundárias (metástases) [15]. A prevalência de neoplasias renais primárias em animais domésticos corresponde a menos de 1% do total das neoplasias relatadas, e geralmente ocorrem de forma unilateral [13].

linfoma é uma das neoplasias mais frequentes no cão, particularmente a forma multicêntrica, mas o linfoma renal primário é raro e poucos casos têm sido descritos [1,16,18]. Apesar disso, chama a atenção que

na maioria dos casos descritos esses tumores acometeram os rins bilateralmente [1,9,16,18]. Da mesma forma, nos seres humanos, o envolvimento bilateral é mais frequente [5].

Nesses casos surgem questionamentos sobre se o linfoma tem os rins como sítio primário ou se são metástases a partir de outro sítio, especialmente porque os rins não contêm tecido linfoide nativo [16]. Contudo, nesse caso, foi considerado o extenso envolvimento de ambos os rins, associado a pielectasia, e o discreto envolvimento de outros órgãos, identificado microscopicamente e interpretado como focos metastáticos a partir do sítio renal. Em neoplasias renais primárias, a incidência de metástases para sítios distantes parece ser um achado muito frequente no momento da morte do animal [4].

A imunofenotipagem é uma parte essencial da classificação dos linfomas devido a correlação com o comportamento biológico e habitual resposta ao tratamento. Nos cães, aproximadamente 60 - 70% dos linfomas são de células B, 30 - 40% de células T, e menos de 1% de células nulas [20].

Os linfomas de célula B geralmente apresentam comportamento menos agressivo, quando comparado aos linfomas de células T. Entretanto, dentro de

cada imunofenótipo, T ou B, ocorrem vários subtipos clínico-morfológicos que apresentam discrepâncias e diferentes prognósticos [13].

O linfoma renal primário é considerado raro e alguns autores até questionam a existência deste tipo de linfoma. Entretanto, o acometimento renal secundário é bem mais frequente. Deve-se ressaltar que o linfoma renal pode desenvolver-se lento e progressivamente, e na maioria dos casos, é clinicamente silencioso e os sinais clínicos são percebidos tardiamente na doença. O aspecto imagiológico e macroscópico depende de vários fatores, como o mecanismo de envolvimento renal, o padrão de crescimento no interior do rim, o tamanho, o número e a distribuição das lesões, além do grau de extensão no parênquima renal.

MANUFACTURERS

¹Eurofarma. Itapevi, SP, Brazil.

²Blau Farmacêutica S.A. Cotia, SP, Brazil.

³EMS Pharma. Hortolândia, SP, Brazil.

⁴Synth Produtos para Laboratórios Ltda. Diadema, SP, Brazil.

⁵Dako, Agilent Technologies. Glostrup, CPH, Denmark.

⁶Sigma Aldrich Products. St. Louis, MO, USA.

⁷EasyPath Diagnósticos. Indaiatuba, SP, Brazil.

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

REFERENCES

- 1 Batchelor D.J., Bright S.R., Ibarrola P., Tzannes S. & Blackwood L. 2006. Long-term survival after combination chemotherapy for bilateral renal malignant lymphoma in a dog. *New Zealand Veterinary Journal*. 54(3): 147-150.
- 2 Breshears M.A., Meinkoth J.H., Stern A.W., Buoncompagni S. & Thomason J.D. 2011. Pathology in practice. Renal lymphoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 238(2): 167-169.
- 3 Brovida C., Cowgill L.D., Dongen A.V., Elliot J., Gruer G.F., Reiene R., Polzin D.J., Roura X., Segev G., Syme R.M. & White J. 2019. *International Renal Interest Society (IRIS), IRIS Staging of CKD*. 1-5. [Fonte: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>].
- 4 Bryan J.N., Henry C.J., Turnquist S.E., Tyler J.W., Liptak J.M., Rizzo S.A., Sfiligoi G., Steinberg S.J., Smith A.N. & Jackson T. 2006. Primary renal neoplasia of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 20(5): 1155-1160.
- 5 Cohan R.H., Dunnick N.R., Leder R.A. & Baker M.E. 1990. Computed tomography of renal lymphoma. *Journal of Computed Assisted Tomography*. 14(6): 933-938.
- 6 Daleck C.R., Rodigher S.M., De Nardi A.B. & Motta F.R. 2016. Linfomas. In: Daleck C.R. & De Nardi A.B. (Eds). *Oncologia em Cães e Gatos*. 2.ed. São Paulo: Roca, pp.930-955.
- 7 Daters A.T., Mauldin G.E., Mauldin G.N., Brodsky E.M. & Post G.S. 2010. Evaluation of a multidrug chemotherapy protocol with mitoxantrone based maintenance (CHOP-MA) for the treatment of canine lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*. 8(1): 11-22.
- 8 Davies O., Szladovits B., Polton G., Garden O.A., Leo C.O. & Lara-Garcia A. 2018. Prognostic significance of clinical presentation, induction, and rescue treatment in 42 cases of canine centroblastic diffuse large B-cell multicentric lymphoma. *Veterinary Comparative Oncology*. 16(2): 276-287.
- 9 Durno A.S., Weeb J.A., Gauthier M.J. & Bienzle D. 2011. Polycythemia and inappropriate erythropoietin concentrations in two dogs with renal T-cell lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 47: 122-128.

- 10 Lascelles B.D., Monnet E., Liptak J.M., Johnson J. & Dernell W.S. 2003. Surgical treatment of right-sided renal lymphoma with invasion of the caudal vena cava. *The Journal of Small Animal Practice*. 44(3): 135-138.
- 11 Meuten D.J. & Meuten T.L.K. 2017. Tumors of the urinary system. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 5th edn. Ames: John Wiley and Sons, pp.640-696.
- 12 Nelson R.W. & Couto C.G. 2015. Linfoma. In: Medicina Interna de Pequenos Animais. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.3364-3406.
- 13 Newman S.J. 2012. The urinary system. In: Zachary J.F. & McGavin M.D. (Eds). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5th edn. St. Louis: Elsevier, pp.643-645.
- 14 Ponce F., Magnol J.P., Ledieu D., Marchal T., Turinelli K., Chalvet-Monfray K. & Fournel-Fleury C. 2004. Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *Veterinary Journal*. 167(2): 158-166.
- 15 Serakides R. & Silva J.F. 2016. Sistema urinário. In: Santos. R.L. & Alessi. A.C. (Eds). *Patologia Veterinária*. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, pp.460-532.
- 16 Snead E.C. 2005. A case of bilateral renal lymphosarcoma with secondary polycythemia and paraneoplastic syndromes of hypoglycemia and uveitis in an English springer spaniel. *Veterinary and Comparative Oncology*. 3(3): 139-144.
- 17 Taylor A., Finotello R., Vilar Saavedra P., Couto C.G., Benigni L. & Lara Garcia A. 2019. Clinical characteristics and outcome of dogs with presumed primary renal lymphoma. *Journal of Small Animal Practice*. 60(11): 663-670.
- 18 Taylor A.J., Lara-Garcia A. & Benigni L. 2014. Ultrasonographic characteristics of canine renal lymphoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 5(4): 441-446.
- 19 Vail D.M. & Young K.M. 2019. Hematopoietic Tumors. In: Vail D., Tham D.H. & Liptak J. (Eds). *Withrow and McEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th edn. Saint Louis: Saunders, pp.688-772.
- 20 Valli V.E., Bienzle D. & Meuten D.J. 2017. Tumors of the hemolymphatic system. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 5th edn. Ames: John Wiley and Sons, pp.203-321.
- 21 Zandvliet M. 2016. Canine lymphoma: a review. *Veterinary Quarterly*. 36(2): 76-104.