

Linfossarcoma em uma búfala - Relato de caso*

Suellen da Gama Barbosa Monger¹⁺, Washington Luiz Assunção Pereira², Edviges Maristela Pituco³, Adriana Hellmeister de Campos Nogueira³, Michele dos Santos Lima⁴, Rinaldo Batista Viana² e Natalia Guarino Souza Barbosa⁵

ABSTRACT. Monger S.G.B., Pereira W.L.A, Pituco E.M., Nogueira A.H.C., Lima M.S., Viana R.B. & Barbosa N.G.S. [**Lymphosarcoma in female buffalo - Case report.**] Linfossarcoma em uma búfala - Relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(1):19-24, 2016. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Produção Animal na Amazônia, Universidade Federal Rural da Amazônia, Avenida Presidente Tancredo Neves, 2501, Bairro Montese, Belém, PA 66077-830, Brasil. E-mail: suellenmonger@veterinaria.med.br

Lymphosarcoma is a lymphoid tumor that arises more frequently in solid hematopoietic organs. This study aimed to describe pathological aspects of a case of lymphosarcoma in the buffalo species. A buffalo, female, six years old from a buffalo unit located in the metropolitan area of Belém came to death. The necroscopic exam was undertaken and altered tissue fragments were collected for histological procedure and nested PCR for research of bovine leukemia virus (BLV). Additionally, it was performed a serologic evaluation from the immunodiffusion Agar gel of 35 buffalo herd in the study. Clinically, the buffalo had included depression, anorexia and prolonged recumbency. During the necropsy there were multiple nodular lesions with generalized lymphadenopathy whitish nodules as well as in kidney and heart. In the histopathologic exam were observed atypical lymphocytic cells in the lymph nodes, bordering tubules and glomerulus, in the mesenteric fat and in some follicular spleen center. In this study, samples of lymph nodes and kidneys with nodules underwent nested RT-PCR were negative and none of the herd were positive to the immunodiffusion test Agar gel for leucose virus (0/35). From the results, it can be suggested that the buffalo tumor showed sporadic form, in this case there was no relationship with the BLV.

KEY WORDS. Tumor, buffalo, lymphosarcoma.

RESUMO. Linfossarcoma é um tumor linfóide que se origina mais frequentemente em órgãos hematopoiéticos sólidos. Objetivou-se descrever aspectos anatomopatológicos de um caso de linfossarcoma na espécie bubalina. Um bubalino, fêmea, com seis anos de idade procedente de uma unidade de bu-

balinocultura localizada na região metropolitana de Belém veio a óbito. Foi realizada necropsia do animal e fragmentos de tecidos alterados foram coletados para processamento histopatológico e nested PCR para pesquisa do vírus da leucose bovina (VLB). Adicionalmente, foi realizada avaliação so-

* Recebido em 1 de junho de 2015.

Aceito para publicação em 17 de dezembro de 2015.

¹ Médica-veterinária, MSc. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Produção Animal na Amazônia, Universidade Federal Rural da Amazônia (UFRA), Av. Presidente Tancredo Neves, 2501, Bairro Montese, Belém, PA 66077-830, Brasil. ⁺ Autora para correspondência, E-mail: suellenmonger@veterinaria.med.br

² Médico-veterinário, DSc. UFRA, Av. Presidente Tancredo Neves, 2501, Bairro Montese, Belém, PA, 66077-830. E-mails: wkarton@terra.com.br; rinaldo.viana@ufra.edu.br

³ Médica-veterinária, DSc. Instituto Biológico de São Paulo, Av. Conselheiro Rodrigues Alves, 1252, Bairro Vila Mariana, São Paulo, SP, 04014-002, Brasil. E-mails: pituco@biologico.sp.gov.br; adriananogueira@biologico.sp.gov.br

⁴ Médica-veterinária, MSc. Doutoranda do Programa em Sanidade, Segurança Alimentar e Ambiental no Agronegócio, Instituto Biológico de São Paulo, Av. Conselheiro Rodrigues Alves, 1252, Bairro Vila Mariana, São Paulo, SP, 04014-002. E-mail: michele_slima@yahoo.com.br

⁵ Agrônoma, DSc. UFRA, Av. Presidente Tancredo Neves, 2501, Bairro Montese, Belém, PA, 66077-830. E-mail: nbarbos@uol.com.br

rológica a partir da Imunodifusão em gel de Agar de 35 bubalinos do rebanho em questão. Clinicamente, o bubalino apresentou histórico de apatia, anorexia e decúbito prolongado. Na necropsia, verificou-se múltiplas lesões nodulares com linfadenomegalia generalizada além de nódulos esbranquiçados nos rins e coração. Na histopatologia observou-se células linfocitárias atípicas nos linfonodos, margeando túbulos e glomérulo, na gordura mesentérica e em alguns centro foliculares do baço. No presente estudo, as amostras de linfonodos e rins com nódulos submetidos à Nested RT-PCR foram negativas e nenhum dos animais do rebanho foram reagentes ao teste de imunodifusão em gel de Agar para o vírus da leucose (0/35). A partir dos resultados, pode-se sugerir que o bubalino apresentou a forma esporádica do tumor, ou seja, no caso em questão não houve relação com o vírus da leucose bovina.

PALAVRAS-CHAVE. Tumor, bubalino, linfossarcoma.

INTRODUÇÃO

Linfoma, previamente linfossarcoma, é uma forma de apresentação do distúrbio linfoproliferativo em que o tumor linfoide se origina mais frequentemente em órgãos hematopoiéticos sólidos, como linfonodo, baço ou tecido linfoide associado à mucosa (MALT) e, menos frequentemente, em órgãos não linfoides, mas não na medula óssea (Fighera & Graça 2010).

De acordo com Lucena et al. (2011) e Carvalho et al. (2014), o linfossarcoma é o segundo tumor mais diagnosticado em bovinos, atrás apenas dos carcinomas de células escamosas do trato digestório superior, pele e sistema reprodutor feminino.

Diferentemente da tradicional subdivisão em multicêntrico, alimentar, mediastínico e extra-nodal, os linfomas nessa espécie são divididos em dois grandes grupos: enzoóticos (forma mais prevalente) e esporádicos (Fighera & Graça 2010).

Linfomas esporádicos ocorrem basicamente de três formas: juvenil, tímica e cutânea, não existindo dados que comprovem relação com agentes infecciosos, sendo de rara ocorrência e dificilmente se observa mais de um caso em um mesmo rebanho (Klintevall et al. 1993, Fighera & Graça 2010). Somente a forma adulta multicêntrica do linfossarcoma pode ser produzida pelo vírus da leucemia bovina, vírus do gênero Deltaretrovirus (Ravazzolo & Costa 2012).

A esporádica juvenil acomete bovinos com idade inferior a seis meses de idade, e é caracterizada

por linfadenopatia generalizada, substituição da medula óssea por tecido neoplásico e invasão do sangue periférico; a forma tímica acomete animais entre seis e 24 meses sendo caracterizada por dilatação na região pré-esternal, restringindo-se ao timo e tecidos adjacentes, já a forma cutânea ocorre em bovinos de um a três anos de idade e se observa nódulos ulcerados na pele e aumento dos linfonodos superficiais (Jones et al. 2000, Peixoto et al. 2010).

A forma enzoótica, ou seja, o linfossarcoma multicêntrico ocorre de dois a cinco anos após a infecção (Silva et al. 2008), sendo maior a ocorrência entre cinco e oito anos de idade (Birgel 1982).

Na histologia do linfossarcoma se observa proliferação de células linfocíticas morfológicamente atípicas com estroma escasso e infiltradas nos tecidos que podem estar arranjadas em dois padrões histológicos: difuso ou folicular. Os linfossarcomas são classificados ainda em relação à taxa de mitose e ao tamanho da célula neoplásica, nesse aspecto são caracterizadas como linfomas de células pequenas ou grandes. Quanto às características nucleares são denominados de células clivadas quando o núcleo apresenta a cromatina dispersa com nucléolos evidentes e células não clivadas quando apresenta a cromatina condensada (McGavin & Zachary 2013).

Existem várias classificações histológicas para o linfoma, sendo as mais utilizadas a Kiel modificado e a Working Formulation. De acordo com a Working Formulation (WF), microscopicamente a proliferação de linfócitos atípicos pode ser classificada em difusa ou folicular e o aspecto morfológico graduado em baixo, intermediário e alto grau. Já o Kiel modificado classifica a morfologia celular em centroblastico, centrocítico e imunoblastico e a classificação imunofenotípica em linfócitos T e B, sendo a graduação de malignidade determinada em dois padrões: alto e baixo grau (Valli 2007).

Em bovinos, Vernau et al. (1992), realizaram estudo com 1198 animais utilizando a classificação WF e verificaram que 89% dos linfomas eram de alto grau, com predomínio do tipo difuso de células grandes e clivadas, constataram também que a forma clivada difusa de células grandes ocorreu na maioria dos casos de linfomas enzoóticos e na minoria dos casos do esporádico, e além disso, que os índices mitóticos foram maiores nos linfomas enzoóticos.

A forma enzoótica, ou seja, o linfossarcoma multicêntrico é causada por um retrovírus.

Embora a ocorrência de infecção natural da leucose enzoótica em búfalos esteja constatada (Marín et al. 1978, Molnár et al. 2000, Chaves et al. 2012),

poucos estudos têm sido publicados sobre a susceptibilidade dos búfalos à doença. Portanto, o presente trabalho, objetiva descrever aspectos anatomopatológicos de um caso de linfossarcoma na espécie bubalina.

HISTÓRICO

Um bubalino, fêmea, com seis anos de idade procedente de uma unidade de bubalinocultura localizada na região metropolitana de Belém veio a óbito. Clinicamente a vaca bubalina apresentou histórico de apatia, anorexia e decúbito prolongado.

Foi realizada necropsia do animal e fragmentos de tecidos alterados foram coletados para processamento histopatológico e nested PCR para pesquisa do vírus da leucose bovina (VLB). Adicionalmente, foi realizada avaliação sorológica a partir da Imunodifusão em gel de Agar de 35 bubalinos do rebanho em questão.

Amostras dos tecidos alterados obtidos na necropsia foram processadas rotineiramente conforme recomendações de Behmer et al. (1976) e as lâminas analisadas por microscopia ótica.

O protocolo utilizado para Nested PCR seguiu os procedimentos padronizados pelo laboratório de viroses de bovídeos do Instituto biológico de São Paulo para pesquisa do VLB.

Após a síntese do cDNA, as amostras foram submetidas à dois *rounds* de amplificação (*nested PCR*) com *primers* externos e internos.

Durante o primeiro *round* de amplificação, foram adicionados controles (negativo e positivo) e *primers* VLB1 10uM (5' TCT GTG CCA AGT CTC CCA GAT A3') e VLB2 10uM (5' AAC AAC AAC CTC TGG GAA GGG T 3').

O seguinte programa de amplificação foi utilizado: uma etapa inicial de desnaturação à 94°C durante 2 minutos, seguidos por 40 ciclos de desnaturação (95°C por 30 segundos), anelamento/hibridização (62°C por 30 segundos) e subsequente extensão (72°C por 1 minuto) além da extensão final de 72°C durante 4 minutos e hold 4°C.

Durante o segundo *round* de amplificação utilizou-se os primers VLB3 10uM (5' CCC ACA AGG GCG GCG CCG GTT T 3') e VLB4 10uM (5' GCC AGG CCG GGT CCA GAG CTG G 3'). Então, os microtubos foram submetidos à termociclagem de acordo com o seguinte programa: uma etapa inicial de desnaturação à 94°C durante 2 minutos, seguidos por 40 ciclos de desnaturação (95°C por 30 segundos), anelamento/hibridização (70°C por 30 segundos) e extensão (72°C por 1 minuto) e subsequente extensão final de 72°C por 4 minutos e hold 4°C.

A visualização dos produtos finais foi feita a partir de eletroforese em gel de agarose 1% corado com brometo de etídio.

As 35 amostras de soro foram submetidas aos testes de imunodifusão dupla em gel de agar (AGID), fornecidos pelo Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR), realizados segundo protocolo do fabricante. Os ensaios foram realizados no Laboratório de Viroses dos Bovídeos do Instituto Biológico - SP. Todos os procedimentos adotados seguiram as recomendações da OIE.

Na necropsia, verificou-se múltiplas lesões nodulares com linfadenomegalia generalizada, em que os linfonodos apresentaram aspecto homogêneo, sem definição cortico-medular, de coloração esbranquiçada (Figura 1A), além do aumento das tonsilas. Nos rins, múltiplos nódulos de coloração esbranquiçada e tamanhos

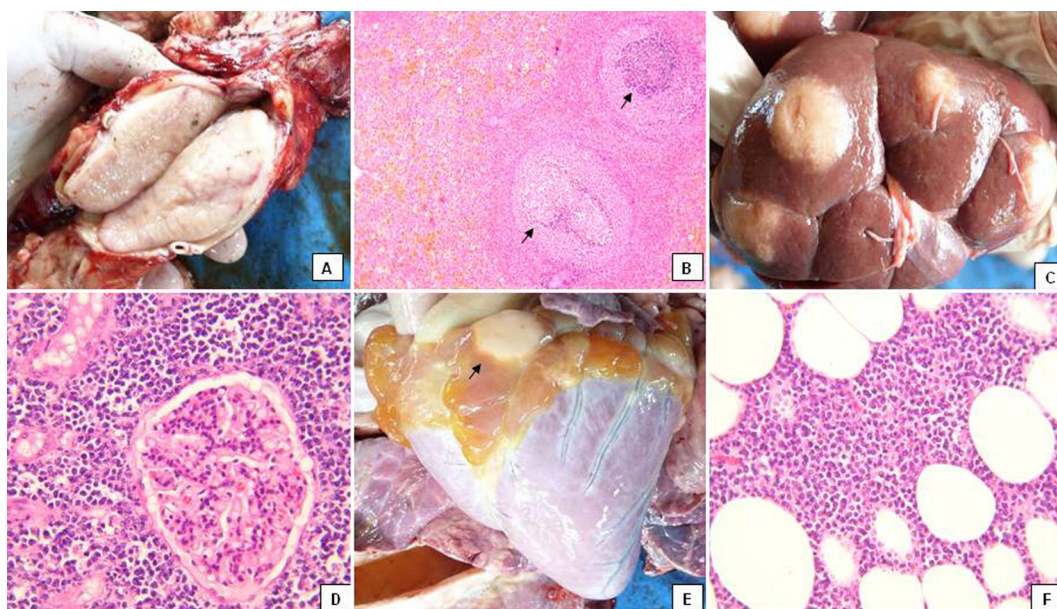


Figura 1. Linfossarcoma búfala. A: linfonodo inguinal aumentado de tamanho, de coloração esbranquiçada, aspecto homogêneo. B - Baço. Infiltrado centro folicular de células linfocitárias atípicas (setas). HE. Obj. 10x. C - Presença de múltiplos nódulos nos rins de coloração esbranquiçada de tamanhos variados com limites irregulares que sobressaem a superfície. D - Rim. Infiltrado intersticial de células linfocitárias margeando túbulos e glomérulo. HE. Obj. 40x. E - nódulo de coloração esbranquiçada na gordura pericárdica do ventrículo esquerdo (seta). F - Gordura mesentérica. Linfócitos neoplásicos infiltrados entre os adipócitos. HE. Obj. 10x.

variados medindo o maior 2,7 cm por 2,6 cm, com limites irregulares sobressaindo à superfície dos órgãos (Figura 1C). No saco pericárdico aumento de líquido seroso e, no revestimento parietal, extensivo a artéria aórtica, observou espessamento devido à infiltração neoplásica. Na gordura epicárdica verificou-se dois nódulos semelhantes aos dos rins, com o maior medindo 3,1 cm por 3,0 cm (Figura 1E).

Na histopatologia do rim, observou-se infiltrado intersticial de células linfocitárias atípicas margeando túbulos e glomérulo (Figura 1B), na gordura mesentérica o mesmo tipo celular entre adipócitos com destruição dos mesmos (Figura 1D). Adicionalmente, em alguns centros foliculares do baço, também o crescimento de células linfocitárias atípicas (Figura 1F).

A neoplasia foi classificada como sendo um linfoma linfocítico difuso de células pequenas clivadas, onde foi descrito a presença de infiltração neoplásica difusa, com linfócitos morfológicamente anisocitóticos. O núcleo apresenta cromatina frouxa, nucléolos visíveis e baixo índice mitótico.

No presente estudo, as amostras de linfonodos e rins com nódulos submetidos à Nested RT-PCR, foram negativas. Além disso, o teste de imunodifusão em gel de ágar não apresentou animais reagentes ao vírus da leucose (0/35).

DISCUSSÃO

As alterações apresentadas pelo animal geralmente são atribuídas a sinais de distúrbios digestivos provocados pelo linfoma (Valli 2007). Vale-Echeto et al. (2009) reportaram perda de peso como a observada no presente caso, além de letargia, presença de múltiplos nódulos cutâneos e exoftalmia bilateral em uma búfala de dez anos de idade com linfossarcoma.

Panziera et al. (2014) em estudo retrospectivo de 128 casos de linfoma bovino, verificou que 84,7% correspondiam a fêmeas, 89,7% eram adultos, sendo a ocorrência maior entre cinco a oito anos de idade. O animal deste relato se enquadra nessas três características.

Reis et al. (2002) avaliaram 51 linfonodos bovinos acometidos por linfoma e, destes, 52% apresentavam coloração amarelo-acinzentada, seguida da coloração esbranquiçada (32%), coincidindo com o presente estudo que descreveu os linfonodos acometidos com coloração esbranquiçada.

Segundo Panziera et al. (2014), os linfonodos mais acometidos são mesentéricos, mediastínicos, pré-escapulares, ilíacos internos, inguinais superficiais e traqueobrônquicos. No caso em questão, a linfadenomegalia tumoral foi verificada na maioria dos citados, exceto traqueobrônquicos.

Em animais acometidos com a forma enzoótica de linfossarcoma, são observados nódulos isolados

ou coalescentes de coloração amarelo brancacentas infiltrando-se em diversos órgãos, entre eles, linfonodos, coração e rins (Silva et al. 2008), características semelhantes as encontradas neste relato.

Além dos linfonodos, outros órgãos são comumente afetados pelo linfoma, entre eles: coração, fígado, rim, abomaso, útero, intestino e pulmão (Panziera et al. 2014). Deste modo, Silva Filho et al. (2011) ao avaliarem 24 bovinos com leucose enzoótica atendidos na Clínica de Bovinos de Garanhuns da Universidade Federal Rural de Pernambuco verificaram que os órgãos mais acometidos foram os linfonodos, abomaso e intestino, e os menos afetados coração, fígado, rins e útero o que difere em parte do relato em questão, pois o abomaso não apresentou alterações características do linfossarcoma, no entanto, os rins e coração tiveram lesões.

Em animais em que há o envolvimento do trato gastrointestinal são comuns alterações clínicas como diarreia, melena, atonia ruminal, constipação e timpanismo (Valli 2007). No caso do presente estudo, foi verificado atonia ruminal.

Os nódulos tumorais presentes nos rins foram semelhantes às encontrados em bovinos por Silva Filho et al. (2011), caracterizados por áreas esbranquiçadas na superfície do órgão, de tamanhos variados e, que ao corte, invadem o parênquima e estendem a região da medular. Em relação ao coração, as características também se assemelham as observadas pelos autores supracitados, no entanto, estes verificaram tumoração no ventrículo direito enquanto no presente estudo as nodulações tumorais estavam presentes na gordura pericárdica do ventrículo esquerdo. De acordo com Panziera et al. (2014), o átrio direito é a principal região envolvida seguido pelo ventrículo direito, quando do comprometimento cardíaco pelo linfossarcoma.

Não foi observada nenhuma alteração hepática, entretanto, em outros estudos são citadas aumento de volume, pontos amarelados e enegrecidos na superfície do órgão (Silva Filho et al. 2011).

Em relação aos órgãos reprodutores não foram observadas lesões no presente caso. Nesse sentido, Emanuelsson et al. (1992), afirmam que as lesões são pouco frequentes, podendo acometer útero e vagina, sem causarem distúrbios significativos, o que também, embora Silva Filho et al. (2011) tenha observado linfossarcoma extenso em dois bovinos ocorrendo na região dorsal do útero, que provocaram complicações no momento do parto.

Em um estudo sobre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos do linfoma em

128 bovinos, lesões estavam presentes no pulmão, músculos esqueléticos, baço, retículo, canal vertebral, rúmen, timo, bexiga, língua, pâncreas, esôfago, cérebro, tonsilas, vesícula biliar e pele (Panziera et al. 2014). No presente relato na vaca bubalina não foi verificada alterações na maioria destes órgãos, exceto tonsilas e baço, onde, esse último, apresentou pontos esbranquiçados, vistos, sobretudo, na superfície de corte.

Vale-Echeto et al. (2009), na Venezuela descreveram linfossarcoma em uma búfala, com células linfóides pleomórficas apresentando citoplasma escasso, núcleos hipercromáticos e elevado índice mitótico, além da presença de células gigantes multinucleadas e necrose.

Da mesma forma, Silva Filho et al. (2011) descreveram em bovinos aglomerados de linfócitos neoplásicos em diferentes órgãos linfóides e não linfóides, representadas por células pequenas, arredondadas, com citoplasma escasso, núcleo grande hipercromático, nucléolo central evidente e várias figuras mitóticas. Observaram também nos linfonodos, linfócitos neoplásicos infiltrando principalmente na região medular, se estendendo até a cortical, com perda da arquitetura normal do órgão, além de serem observados na superfície epicárdica e entre as fibras cardíacas, causando separação ou distensão dos feixes das miofibras.

Gupta et al. (1977), Singh et al. (1979), Vale-Echeto et al. (2009) relataram casos de linfossarcoma em bubalinos, entretanto não foram realizados testes para determinar a associação com o vírus da leucose bovina.

Resultado semelhante ao presente estudo foi encontrado por Romero et al. (1981) em que 234 amostras de soro bubalino coletadas em propriedades dos Estados do Amapá, Pará e Rio de Janeiro foram negativas para leucose enzoótica bovina (LEB) através do mesmo teste. Em pesquisas realizadas fora do Brasil, resultados negativos na espécie bubalina também foram referidos na Tanzânia por Hafez et al. (1980), em Taiwan por Wang (1991) e na Turquia por Akça et al. (2004).

Os poucos dados relevantes disponíveis na literatura indicam que a espécie bubalina é menos suscetível a LEB, conforme, demonstrou estudo de prevalência da doença em rebanhos bubalinos criados extensivamente na baixada maranhense, onde foram analisados soros de 232 animais pela técnica de imunodifusão dupla em gel de agarose (IDGA) e, destes, somente 4,21% (10/232) dos animais foram reagentes (Chaves et al. 2012).

De acordo com Molnar et al. (2000), várias ques-

tões precisam ser elucidadas a respeito da LEB: Se as cepas de vírus que circulam nos búfalos são totalmente idênticas às de bovinos. Se a infecção se manifesta por alterações clínicas e patológicas na espécie.

CONCLUSÃO

As lesões anatomopatológicas descritas são típicas de linfossarcoma, considerando que as amostras teciduais do animal foram negativas para o vírus da leucose enzoótica bovina e que todos os animais do rebanho foram negativos para sorologia, pode-se sugerir que o bubalino apresentou a forma esporádica do tumor, ou seja, no caso em questão não houve relação com o vírus.

REFERÊNCIAS

- Akça Y., Burgu I., Gur S. & Bilge Dagalp S. A study on investigation of occurrence of some virus infection in Buffaloes in Turkey. *Revue Méd. Vét.*, 5:268-271, 2004.
- Behmer O.P., Talosa E.M.C. & Freitas A.G. *Manual de técnicas para histologia normal e patológica*. Edart, São Paulo, 1976. 256 p.
- Birgel E.H. Leucose Enzoótica dos bovinos adultos: aspectos clínicos e diagnóstico, p.249-60. In: Birgel E.H. & Benesi F.J. (Eds), *Patologia Clínica Veterinária*. Sociedade Paulista de Medicina Veterinária, São Paulo, 1982.
- Carvalho F.K.L., Dantas A.F.M., Riet-Correa F., Andrade R.L.F.S., Nóbrega Neto P.I., Miranda Neto E.G., Simões S.V.D. & Azevedo S.S. Estudo retrospectivo das neoplasias em ruminantes e equídeos no semiárido do Nordeste Brasileiro. *Pesq. Vet. Bras.*, 34:211-216, 2014.
- Chaves N.P., Bezerra D.C., Santos L.S., Sá J.S., Santos H.P. & Pereira E.H.M. Intercorrência entre leucose enzoótica e brucelose em búfalos (*Bubalus bubalis*) em sistema de produção extensivo. *Pesq. Vet. Bras.*, 32:131-134, 2012.
- Emanuelsson U., Scherling K. & Pettersson H. Relationship between herd bovine leukemia virus infection status and reproduction, disease incidence, and productivity in Swedish dairy herds. *Prev. Vet. Med.*, 12:121-131, 1992.
- Figuera R.A. & Graça D.L. Sistema hematopoiético, p.337-422. In: Santos R.L. & Alessi A.C. (Eds), *Patologia Veterinária*. Roca, São Paulo, 2010.
- Gupta P.P., Singh B. & Gill B.S. Some uncommon neoplasms of Indian water buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Zentralbl. Veterinarmed A.*, 24:511-519, 1977.
- Hafez S.M., Lange S., Niebuhr L. & Liess B. Serological survey for the prevalence of antibody to rotavirus and Bovine Leukemia virus amongst buffaloes and cattle in Egypt. *Bull. Off. Int. Epiz.*, 92:1193-1203, 1980.
- Klintevall K., Berg A., Svedlung G., Ballagi-Pordány A. & Belák S. Differentiation between enzootic and sporadic bovine leukosis by use of serological and virological methods. *Vet. Rec.*, 133:272, 1993.
- Jones T.C., Hunt R.D. & King N.W. *Patologia Veterinária*. 6ª ed. Manole, São Paulo, 2000. 1415p.
- Lucena R.B., Rissi D.R., Kommers G.D., Pierezan F., Oliveira-Filho J.C., Macêdo J.T.S.A., Flores M.M. & Barros C.S.L. A retrospective study of 586 tumours in Brazilian cattle. *J. Comp. Pathol.*, 145:20-24, 2011.
- Marín C., López N.M., Alvarez L., Lozano O., España W., Castaños H. & León A. Epidemiology of Bovine Leukemia in Venezuela. *Ann. Rech. Vet.*, 9:743-746, 1978.
- McGavin M.D. & Zachary J.F. *Bases da Patologia veterinária*, Elsevier, Rio de Janeiro, 2013. 1324p.

- Molnár E., Molnár L., Guedes V.T.M. & Lima E.S.C. Naturally occurring bovine leukosis virus in water buffalo (*Bubalus bubalis*) in Brazil. *Vet. Rec.*, 146:705-706, 2000.
- Panziera W., Bianchi R.M., Galiza G.J.N., Pereira P.R., Mazaro R.D., Barros C.S.L., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Figuera R.A. Aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos do linfoma em bovinos: 128 casos (1965-2013). *Pesq. Vet. Bras.*, 34:856-864, 2014.
- Peixoto T.C., Martini-Santos B.J., Yamasaki E.M., Galvão A., Aragão A.P. & Nogueira E.A. Leucose juvenil multicêntrica bovina - relato de caso. *Rev. Bras. Med. Vet.*, 32:58-62, 2010.
- Reis D.O., Hortencio M.C., Almeida L.P. & Moreira M.D. Linfoma em bovinos abatidos sob inspeção federal: aspectos morfológicos e linfonodos mais acometidos. Uberlândia, MG. *Biosci. J.*, 18:109-112, 2002
- Romero C.H., Aguiar A.A., Zanochi H.G., Abaracon D., Rowe C.A. & Silva A.G. Susceptibility of the water buffalo (*Bubalus bubalis*) to Enzootic Bovine Leukosis Virus. *Pesq. Vet. Bras.*, 1:137-140, 1981.
- Silva Filho A.P., Afonso J.A.B., Souza J.C.A., Riet-Correa F., Dantas A.F., Dantas A.C., Costa N.A. & Mendonça C.L. Linfossarcoma em bovinos no Agreste Meridional de Pernambuco. *Pesq. Vet. Bras.*, 31:591-597, 2011.
- Silva R.C., Fontana I., Meirelles F.C., Ruggiero A.P.M., Benato N. & Borges J.R.J. Ocorrência de leucose enzoótica bovina na forma de linfossarcomas no distrito federal: Relato de caso. *Arq. Inst. Biol.*, 75:507-512, 2008.
- Singh B., Singh K.P., Parihar M.S., Bansal M.P. & Singh C.M. Clinic pathological studies on lymphosarcoma in Indian buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Zentralbl Veterinarmed A.* 26:468-481, 1979.
- Vale-Echeto O.E., Montiel-Urdaneta N., Simões D., Vale-Oviedo O.R., Parra-Maldonado O., Oviedo de Vale M.G. & García A. Linfoma multicêntrico o linfossarcoma multicêntrico en búfalo de agua (*Bubalus bubalis*): estudio anatomopatológico. Reporte de un caso. *Revista Científica*, 19:257-263, 2009.
- Valli V.E.O. Hematopoietic system, p.107-324. In: Maxie M.G. (Ed.), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Vol 3. 5th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2007. 737p.
- Vernau W., Valli V.E.O., Dukes T.W., Jacobs R.M., Shoukri M. & Heeney J.L. Classification of 1, 198 cases of bovine lymphoma using the National Cancer Institute Working Formulation for Human Non-Hodgkin's Lymphomas. *Vet. Pathol.*, 29:183-195, 1992.
- Wang C.T. Bovine leukemia virus infection in Taiwan: epidemiological study. *J. Vet. Med. Sci.*, 53:395-398, 1991.