

SARCOMA HISTIOCÍTICO HEMOFAGOCÍTICO ESPLÊNICO EM GOLDEN RETRIEVER: RELATO DE CASO

SPLENIC HISTIOCYTIC HEMOPHAGOCYTIC SARCOMA IN GOLDEN RETRIEVER: CASE REPORT

D. OLIVEIRA¹; T. F. TEIXEIRA²

RESUMO

O sarcoma histiocítico hemofagocítico é considerado uma neoplasia maligna de comportamento complexo, altamente agressivo, relacionado a baixa sobrevida e com alta incidência de metástase, tendo como origem os macrófagos. Foi atendido em clínica veterinária particular um cão Golden Retriever de 8 anos de idade, macho, com algia abdominal e após realização de ultrassonografia abdominal constatou-se presença de tumor esplênico com 13 cm de diâmetro. Paciente foi submetido à esplenectomia com diagnóstico inicial de sarcoma histiocítico e posteriormente realizou-se imuno-histoquímica e os marcadores vimentina, Ib1-A e CD11C foram positivos para sarcoma histiocítico hemofagocítico. Posteriormente, o paciente seguiu com monitoramento periódico através de exames de imagem e laboratoriais, apresentando quadro de anemia regenerativa crônica, associada a trombocitopenia e hipoalbuminemia persistentes e mesmo tendo sido submetido a transfusão e tratamentos adequados, não houve melhora do quadro. Embora não tenha ocorrido metástase, houve significativa piora clínica do animal no período de 42 dias após a cirurgia, tendo os responsáveis optado pela eutanásia, não sendo possível iniciar o tratamento com quimioterapia adjuvante. O sarcoma histiocítico hemofagocítico é considerado um câncer raro em cães, com prognóstico reservado e baixa sobrevida após o diagnóstico, não tendo sido ainda relatado em Golden Retriever.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasia Maligna. Macrófagos. Imuno-histoquímica. Sobrevida

SUMMARY

Hemophagocytic histiocytic sarcoma is considered a malignant neoplasm with complex behavior, highly aggressive, associated with low survival rates and a high incidence of metastasis, originating in macrophages. An 8-year-old male Golden Retriever was brought to a private veterinary clinic with abdominal pain. After performing an abdominal ultrasound, a splenic tumor measuring 13 cm in diameter was found. The patient underwent splenectomy with an initial diagnosis of histiocytic sarcoma. Subsequently, immunohistochemistry was performed, and the markers vimentin, Ib1-A, and CD11C were positive for hemophagocytic histiocytic sarcoma. Subsequently, the patient underwent periodic monitoring through imaging and laboratory tests, presenting with chronic regenerative anemia associated with persistent thrombocytopenia and hypoalbuminemia. Even after undergoing transfusions and appropriate treatments, there was no improvement in his condition. Although metastasis did not occur, there was significant clinical deterioration in the animal in the 42 days following surgery, and those responsible opted for euthanasia, as it was not possible to initiate adjuvant chemotherapy treatment. Hemophagocytic histiocytic sarcoma is considered a rare cancer in dogs, with a poor prognosis and low survival rate after diagnosis. It has not yet been reported in Golden Retriever.

KEY-WORDS: Malignant Neoplasm. Macrophages. Immunohistochemistry. Survival

¹ Discente Universidade Cruzeiro do Sul

² Docente Universidades Cruzeiro do Sul e FAM - tarso_felipe@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Os Sarcomas Histiocíticos (SH) são considerados um grupo heterogêneo de neoplasias malignas de comportamento agressivo e de origens celulares distintas, tendo sido classificados de acordo com sua extensão e tipos celulares em Sarcoma Histiocítico Localizado (SHL), formado por tumores ou nódulos únicos, Sarcoma Histiocítico Disseminado (SHD), que geralmente atingem vários órgãos simultaneamente (TOYODA et al., 2020), sendo ambos provenientes de células dendríticas e o terceiro tipo denominado Sarcoma Histiocítico Hemafagocítico (SHH) que se origina dos macrófagos e podem acometer medula óssea ou baço tendo sido considerado o mais raro e agressivo (PURZYCKA et al., 2020; SILVA et al., 2023). Ao que diz respeito a linhagem embriológica os SHH têm sido classificados como sarcomas, entretanto, alguns autores os consideram entidades a parte dentro do grupo de SH devido sua origem mieloide e não estromal (WITTENBERNS et al., 2021), além de estarem associados a hemofagocitose (WITHROW e MacEWEN, 2020), podendo ser enquadrados nos grupos de células redondas. Esse subtipo se origina na polpa vermelha do baço ou medula óssea podendo atingir outros órgãos concomitantemente (TEIXEIRA et al., 2012) e utilizam como principal via de metástase a hematogênica (MOORE et al., 2006), embora possa atingir gânglios linfáticos e linfonodos sentinela. A incidência do SHH é rara, possivelmente devido ao seu diagnóstico desafiador e limitado número de casos descritos na literatura veterinária (MOORE et al., 2006), tendo sido o diagnóstico morfológico na sua maioria confirmado por imuno-histoquímica, além da rápida progressão e baixa sobrevida (CHERPINSKI et al., 2017). De acordo com Lafiti et al. (2020), o baço é um órgão preferencialmente acometido por esse tipo de neoplasia, entretanto, para Clarke et al. (2017) os pulmões, linfonodos e fígado são tão acometidos quanto ao baço. Na maioria dos casos, os sinais clínicos iniciais são sutis e inespecíficos, pois variam de acordo com o órgão atingido, podendo ser observados somente em casos mais crônicos ou terminais, sendo que as evoluções mais observadas são ruptura tumoral e hemorragia (MOORE et al., 2017). Ao que concerne a macroscopia, eles geralmente se apresentam em formato de placas, de coloração branca a amarelada e de consistência macia (MOORE et al., 2017), podendo ser únicos ou localizados em vários órgãos simultaneamente. No caso do SHH o baço na maioria das vezes encontra-se em esplenomegalia difusa e com formações tumorais de colorações heterogêneas entre áreas claras e escuras (VALLI et al., 2016). Por se tratar de um grupo neoplásico de comportamento agressivo, metástases geralmente são identificadas na maioria dos casos, tendo como principais órgãos secundários fígado, pulmões e linfonodos sentinela (SOARES et al., 2012), o que faz da intervenção cirúrgica precoce o tratamento mais adequado, com planejamento e estadiamento clínico através da marcação de linfonodos sentinela e ressecção dos mesmos, tomografia computadorizada de tórax e abdominal para pesquisa de metástases e

quimioterapia adjuvante. No entanto, por ser uma neoplasia de incidência rara e cujos pacientes morrem antes do início do tratamento, não há um protocolo quimioterápico bem estabelecido. Ao que concerne as características histológicas, na sua maioria nota-se predomínio de células redondas com alto grau de anaplasia, organizadas em manto ou em cordões, que alteram parcial ou totalmente a arquitetura tecidual (MOORE et al., 2017). Pode-se ainda observar macrófagos neoplásicos anaplásicos infiltrados na polpa vermelha, uma vez que se originam do baço e frequentemente substituindo a polpa branca adjacente (VALLI et al., 2016). Os mesmos padrões de infiltração difusa são observados em outros órgãos como pulmões, fígado e medula óssea (MOORE et al., 2017). A imuno-histoquímica é considerado um exame de biologia celular complementar essencial para definir o diagnóstico morfológico, pois linfomas, mastocitomas e histiocitomas são outras neoplasias de células redondas com aspectos morfológicos similares (FULMER e MAULDIN, 2017). Diante do exposto, esse trabalho tem como objetivo relatar um caso raro de sarcoma histiocítico hemofagocítico esplênico em um cão da raça Golden Retriever, confirmado através de imuno-histoquímica e com evolução de 42 dias após o diagnóstico, tendo o paciente sido eutanasiado após esse período, devido à sua condição clínica desfavorável.

RESULTADOS

Um paciente da espécie canina, da raça Golden Retriever, macho, com 8 anos de idade, passou em atendimento clínico em hospital veterinário particular no dia 20 de julho de 2024, cujas queixas iniciais eram apatia e febre. Ao exame físico, constatou-se uma algia abdominal epigástrica difusa que irradiava para articulações das vértebras torácicas e coxofemoral, além de febre (39.9°C). O animal foi devidamente medicado com dipirona (dose 28 mg/kg S.C.), solicitado exames de sangue tais como hemograma completo, TGP, FA, uréia e creatinina além de exames de imagem (ultrassom abdominal e radiografia de tórax). No exame ultrassonográfico, constatou-se esplenomegalia e formação tumoral local de 13cm x 6cm, enquanto no hemograma observou-se anemia regenerativa hipocrômica macrocítica, com discreta anisocitose, policromasia e trombocitopenia (69.000 µl), não tendo sido observado alterações no perfil bioquímico. A radiografia torácica em 3 projeções foi negativa para pesquisa de macrometástase. No dia 31 de julho, após uso de prednisolona (dose 0,5 mg/kg SID, V.O.) e manutenção com vitaminas ricas em ferro V.O. SID, uma nova contagem plaquetária foi realizada, com valores entre 98.000 µl, e o paciente foi encaminhado para procedimento cirúrgico e realização da esplenectomia (Figura 1). Após 24 horas de pós-operatório um novo hemograma foi realizado e os valores já se mostraram mais satisfatórios: hemácias 4,33 milhões/mm³; hematócrito 32%; hemoglobina 10,5 g/dL; VCM 73,1 fL; CHCM 33,2 g/dL; plaquetas 152.000 µl e eritroblastos 4%. A biopsia excisional confirmou a presença de grande quantidade de infiltrado

inflamatório agudo com predomínio de neutrófilos, associados as células neoplásicas histiocíticas poligonais com anisocitose e anisocariose moderadas em arranjos sólidos. Nove figuras de mitose foram

observadas em cada 10 campos e indícios de eritrofagocitose, tendo como diagnóstico sarcoma pouco diferenciado com suspeita de SHH (Figuras 2A e B).

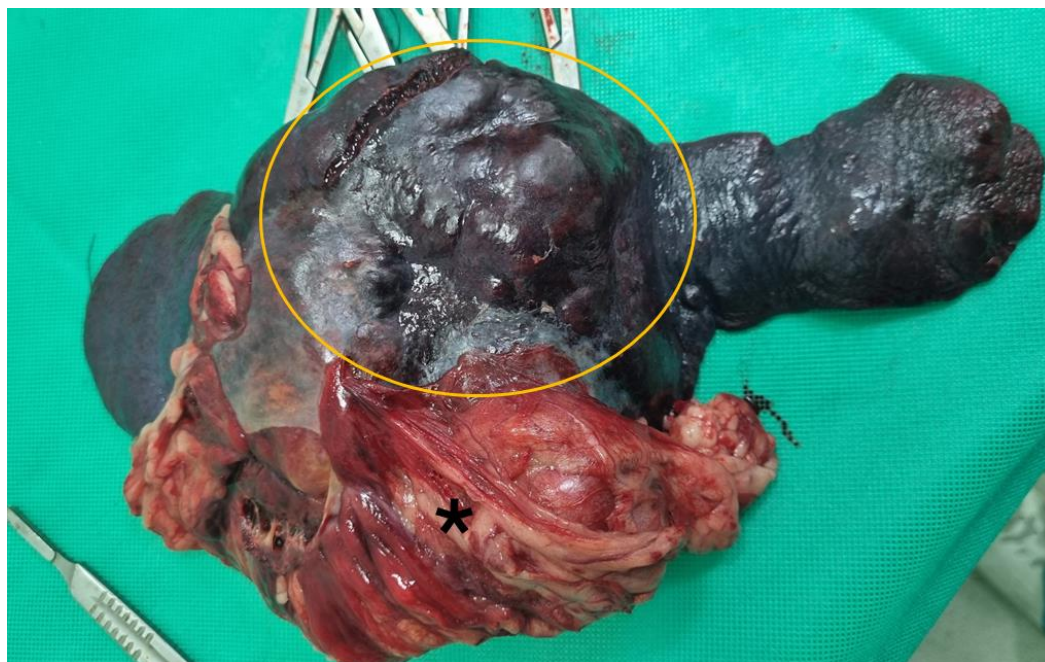
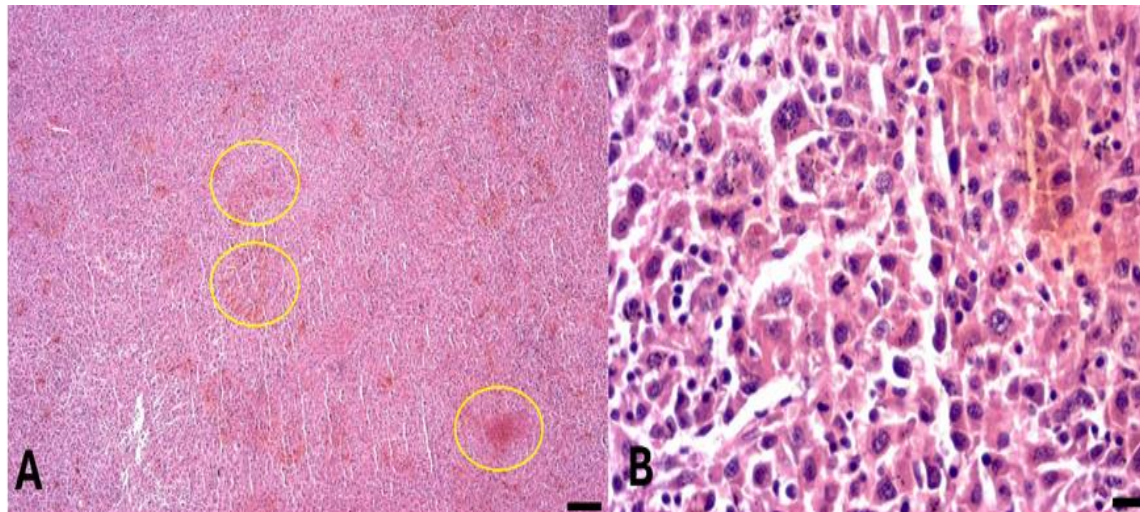


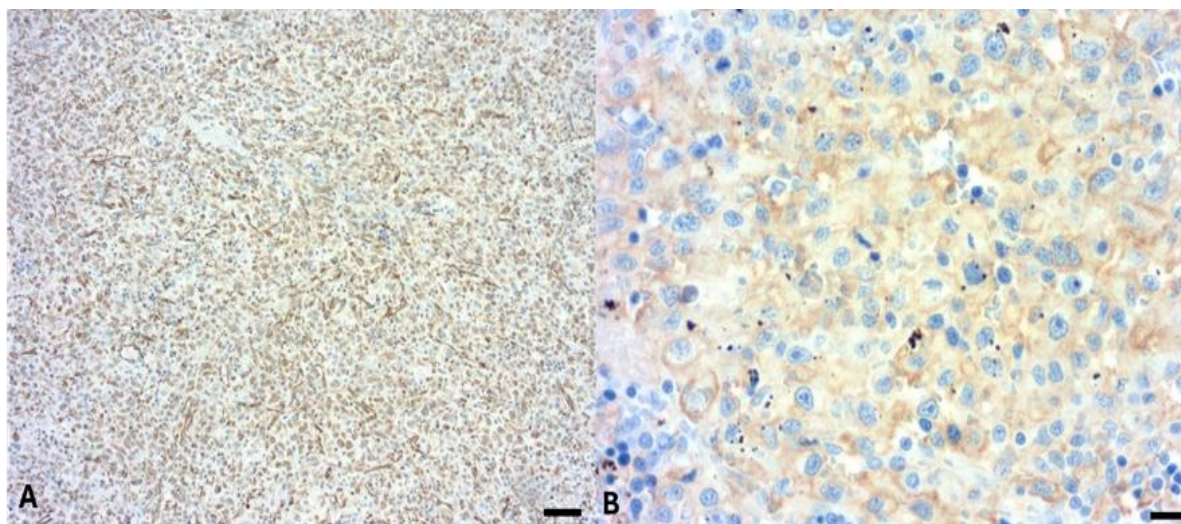
Figura 1 -: Imagem macroscópica do baço, após esplenectomia. É possível observar no círculo amarelo a formação tumoral e no asterisco o epíplon aderido à formação tumoral e baço.



Figuras 2 - Fotomicrografias da biópsia do parênquima esplênico (baço removido durante o procedimento cirúrgico), áreas correspondentes a polpa vermelha. Coloração Hematoxilina e Eosina (H/E). Barras correspondem aos aumentos das objetivas do microscópio. (A): Os círculos amarelos mostram áreas compatíveis com necrose hemorrágica e eritrofagocitose (aum.: 4X). (B) Visualiza-se células histiocíticas poligonais arranjadas em ninhos sólidos, caracterizadas por citoplasma escasso a moderado, com limites pouco distintos, núcleos ovalados e clivados com cromatina vesicular e nucléolos conspícuos e presença de neutrófilos. Tecido compatível com Sarcoma Histiocítico (aum.: 20X).

A critério do patologista foi solicitado o exame de imuno-histoquímica para melhor caracterização histopatológica da neoplasia maligna, tendo sido utilizado o painel com os seguintes marcadores positivos com marcação forte corados na cor marrom

pelo DAB (3,3'-diaminobenzidina): Vimentina e Iba-1; CD11C com fraca positividade para DAB e negativo para Desmina, quadro que foi compatível com SHH (Figuras 3A e B).



Figuras 3 - Fotomicrografias correspondem às células malignas do baço com diagnóstico morfológico de sarcoma histiocítico corados pela técnica de imuno-histoquímica. Coloração acastanhada no citoplasma das células, sistema de detecção por polímero, cromógeno DAB e contra-coloração Hematoxilina de Harris. As barras pretas inseridas no canto inferior da foto, correspondem ao aumento das objetivas utilizados no microscópio óptico. **(A)** Imagem indica marcação difusa positiva para anticorpo Vimentina, células coradas pela cor marrom no citoplasma (aum.: 4X). **(B)** Positivo para marcação anticorpo Iba-1, células coradas pela cor marrom no citoplasma (aum.: 20X).

O paciente seguiu monitorado com realização de exames periódicos semanais de hemograma que demonstraram anemia (Ht 31%) e trombocitopenia (52.000 μ l) persistentes, dessa vez associada à hipoalbuminemia. Foi realizado exame para pesquisa de hemoparasitose apresentando resultado negativo, sendo prescrita dieta hiperprotéica. Em 28 de agosto de 2024 o animal foi submetido a novo exame de ultrassonografia abdominal, onde foram observadas gastrite, enterite, pancreatite, colecistite, linfadenomegalia e presença de ínfima quantidade de líquido livre em cavidade abdominal. Após nova coleta do sangue, o hematócrito apresentou queda para 20%, com uma leve melhora das plaquetas (67.000 μ l). Baseado nos resultados, iniciou-se tratamento com eritropoetina (dose 150 UI/kg S.C.) três vezes por semana e retomado a corticoide terapia com prednisona 1 mg/kg VO. Em 09 de setembro, uma nova coleta de sangue foi realizada, havendo discreta melhora da anemia (Ht 21%), com presença de eritoblastos, além de trombocitopenia grave (28.000 μ l), dessa vez associada à leucocitose por neutrofilia com moderadas granulações tóxicas. Após 2 dias, o paciente voltou a ser internado com dor difusa em membros e abdômen, se encontrando responsivo e agressivo, permanecendo em decúbito lateral, com linfedema de membros posteriores. Foi realizado ultrassom-fast que constatou aumento na quantidade de líquido livre, o qual foi drenado por abdominocentese apresentando consistência aquosa. Optou-se por resgate analgésico com metadona (0,5 mg/kg S.C. TID) e dipirona (28 mg/kg I.M.) com paciente apresentando resposta satisfatória. No dia seguinte o animal voltou a deambular pela internação, com melhora discreta do quadro doloroso e controle da temperatura febril. No dia 10 de setembro, um novo hemograma foi realizado,

apresentando nova queda no hematócrito, sendo indicado transfusão sanguínea de sangue total, além de protocolo analgésico com metadona (0,5 mg/kg I.M.) e dipirona (28 mg/kg I.M.) ambos BID e associado à gabapentina (10 mg/kg, BID, V.O.) e prednisolona (0,5 mg/kg, SID, V.O.). Tendo em vista a evolução do paciente e com prognóstico reservado, além da piora significativa do quadro, os proprietários optaram pela eutanásia no dia 11 de setembro de 2024.

DISCUSSÃO

O Sarcoma Histiocítico representa um grupo raro de tumores malignos responsável por cerca de 1% de todas as neoplasias hematológicas em cães (VOS et al., 2005). Os animais mais acometidos têm meia idade, não havendo predileção sexual (MOORE et. al.; 2017), entretanto, raças como Rotweiller, Schnauzer e Bernese estão entre as mais diagnosticadas (TONIAL et al., 2016), o que discorde desse estudo que relatou um caso em cão idoso e da raça Golden Retriever. Entre os tipos de SH supracitados, o SHH é considerado o subtipo mais agressivo, tendo sua origem observada a partir da polpa vermelha do parênquima esplênico ou dos macrófagos na medula óssea, sendo passível de visualização na biópsia devido à eritrofagocitose (MOORE et al., 2006), o que corrobora com a análise microscópica desse estudo que observou figuras cariomegálicas, células multinucleadas e eritrofagocitose. Entretanto, para complemento do diagnóstico morfológico, a imuno-histoquímica tem se tornado uma ferramenta imprescindível para sua diferenciação, tendo em vista que são neoplasias compostas por células redondas grandes, pouco diferenciadas e anaplásicas, de mesma origem das

células dendríticas e macrófagos (GARCIA-GUITIERREZ et al., 2011). Para esse estudo, os marcadores escolhidos para painel de confirmação de sarcoma foram vimentina, CD11 e Iba-1, específicos para macrófagos, todos positivos, permitindo confirmação para SHH. Os sinais clínicos como hipoalbuminemia, anemia regenerativa crônica e plaquetopenia, estiveram presentes em pacientes com SHH citados em outras literaturas (PURZYCKA et al., 2020 e STEIN et al., 2021), o que corrobora com os achados clínicos relatados nesse estudo e que também podem estar associados a baixa sobrevida, 20 dias após o diagnóstico (SKORUPSKI et al., 2007, SILVA et al., 2023). No caso desse relato de caso, o paciente teve uma sobrevida de 42 dias após o diagnóstico. Para os autores, essas características podem estar relacionadas a síndrome para neoplásica ou infiltração da medula óssea, fatos esses que confirmam o comportamento extremamente agressivo e prognóstico reservado da neoplasia (MOORE, 2017). Ao que diz respeito a metástase, embora o paciente tenha apresentado uma baixa sobrevida, não foram observadas macrometástases pulmonar ou hepática, ao contrário de outros relatos que afirmaram que após a esplenectomia o SHH evoluiu para os pulmões (ALFOTER e MOORE, 2002). De acordo com Craig et al. (2002) a metástase é observada em 70% a 91% dos casos, discordando desse estudo, pois baseado nos exames de imagem realizados não foram verificadas disseminações secundárias. A contagem de mitoses continua sendo um fator de prognóstico importante, pois de acordo com Ferrari et al. (2024) no caso dos sarcomas, contagens de 9 figuras de mitose a cada 10 campos analisados estão diretamente associadas a maiores chances de metástase, discordando desse estudo que verificou o mesmo número de mitoses na análise histopatológica e não houve macrometástase. Ao que diz respeito ao tempo de sobrevida após a esplenectomia, encontra-se no intervalo de 258 a 541 dias associada a quimioterapia adjuvante (MOORE et al., 2017), ao contrário do paciente desse estudo, pois não houve tempo hábil para ele se recuperar e iniciar a quimioterapia adjuvante, tendo uma sobrevida de 42 dias após a esplenectomia, fato esse que demonstra a agressividade do câncer estudado.

CONCLUSÃO

O Sarcoma Histiocítico Hematofagocítico é um câncer raro em cães, com baixa sobrevida após o diagnóstico morfológico, dificultando tratamentos como quimioterapia e limitando as chances de cura.

REFERÊNCIAS

- ALFOTER, V. K.; MOORE P. F.: Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. **Veterinary Pathology**, 39 (1) p.74-83, 2002. doi: 10.1354/vp.39-1-74.
- CRAIG, L. E.; JULIAN, M. E.; FERRACONE, J. D. The diagnosis and prognosis of synovial tumors in dogs: 35 cases. **Veterinary Pathology**.39, p:66-73, 2002. doi.org/10.1354/vp.39-1.
- CHERPINSKI, V. A.; GONÇALVES, A. D.; VIRIATTO, F.; FAM, A. L. A. Sarcoma Histiocítico Hemofagocítico em um cão – Relato de Caso. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**. n. 18, 2017. ISSN 2238-2240
- CLARKE, L. L.; KELLY L. S.; GARNER, B.; BROWN, C. A. Atypical cytologic presentation of a histiocytic sarcoma in a Cavalier King Charles Spaniel dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. 29 (4), p: 541-543 2017 doi: 10.1177/1040638717701521.
- FERRARI, R.; MARCONATO, L.; BORACCHI, P.; STEFANELLO, D.; GODIZZI, F.; MURGIA, D.; SCHIEVENIN, V.; AMATI, M.; FARONI, E.; ROC-CABIANCA, P. Splenic stromal sarcomas in dogs: Outcome and clinicopathological prognostic factors in 32 cases. **Veterinary of Compative Oncology**. 22, p:12–21, 2024 doi: 10.1111/vco.12941.
- FULMER, A. K.; MAULDIN, G. E. Canine histiocytic neoplasia: an overview. **The Canadian Veterinary Journal**. 48, p: 1041-50, 2007. doi: 10.1892/0891-664
- GARCIA-GUTIERREZ, M.; LARA-TORRES, C.; ORTIZ-HIDALGO, C. Sarcoma histiocítico. Estudio inmunohistoquímico de 6 casos. **Revista Espanola de Patologia**. 44 (4), p, 202 – 208, 2011. DOI: 10.1016/j.patol.2011.05.004
- LATIFI, M.; TUOHY, J. L.; COUTERMARSH-OTT, S. L.; KLAHN, S. L.; LEEPER, H.; DERSVIS, N. Clinical outcomes in dogs with localized splenic histiocytic sarcoma treated with splenectomy with or without adjuvant chemotherapy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 34 (6), p: 2645-2650 2020 doi: 10.1111/jvim.15910.
- MOORE, A. S.; TAYLOR, D. P.; REPPAS, G.; FRIMBERGER, A. E. Chemotherapy for dogs with lymph node metastasis from histiocytic sarcomas. **Australian Veterinary Journal**. 95 (1-2), p: 37-40 2017. doi: 10.1111/avj.12522.
- MOORE P. F.; AFFOLTER, V. K.; VERNAU, W. Sarcoma histiocítico hemofagocítico canino: um distúrbio proliferativo de macrófagos CD11d+. **Veterinary Pathology**. 43 (5):632-645, 2006. doi: 10.1354/vp.43-5-632.
- MOORE, P. F. Canine and Feline Histiocytic Diseases. In: Meuten D.J. & Wiley J. (Eds). **Tumors in Domestic Animals**. 5th ed. Ames: John Wiley & Sons, pp.322-336, 2017.
- PIEREZAN, F.; MANSELL, J.; AMBRUS, A.; HOFFMANN, A. R. Immunohistochemical expression of ionized calcium binding adapter molecule 1 in cutaneous histiocytic proliferative, neoplastic and inflammatory disorders of dogs and cats. **Journal of Comparative**

- Pathology.** 151: p: 347-351, 2014. doi: 10.1016/j.jcpa.2014.07.003
- PURZYCKA K.; PETERS, L. M.; ELLIOTT, J.; LAMB, C. R.; PRIESTNALL, S. L.; HARDAS, A.; JOHNSTON, C. A.; RODRIGUEZ-PIZA, I. Histiocytic sarcoma in miniature schnauzers: 30 cases. **Journal of Small Animal Practice.** 61 (6): 338-345, 2020. doi: 10.1111/jsap.13139
- SKORUPSKI, K. A., CLIFFORD, C A., PAOLINI, M. C; GARCIA, A. L.; BARBER, L.; KENT, M. S.; LE-BLANC, A. K.; SABHLOK, A.; MAULDIN, E. A.; SHOFR, F. S.; COUTO, C. G.; SORENMO, K. U. CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** 21:121-126, 2007. doi: 10.1892/0891-6640
- SILVA, F. B.; FREIRE, L. G.; CASTRO A. C.; ZENTENO, I. M. A. G.; RODRIGUES, T.; FRABRETTI, A. K. Sarcoma Histiocítico em Cães: Relato de dois casos. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences.** v. 5, n. 3, p: 572-582, 2023. doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p1267-1279
- SOARE, T.; NOBLE, P. J.; HETZEL, U.; FONFARA, S.; KIPAR, A. Paraneoplastic syndrome 22 in haemophagocytic histiocytic sarcoma in a dog. **Journal of Comparative Pathology.** v. 146, p: 168-174, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2011.05.006>
- STEIN, H.; OLIVEIRA, M. P.; LASTA, C. S.; ECKERT, J.; CORADINI, J. S.; LUZ, L. E.; CONTESINI, E. M.; PEREIRA, C. M. Atypical Spleen Hemophagocytic Histiocytic Sarcoma in a Dog. **Acta Scientiae Veterinariae.** 49 – 1, p: 717 – 721, 2021. doi: 10.22456/1679-9216.117103.
- TEIXEIRA, L. V.; MARTINS, D. B.; FRANÇA, R. T.; AMARAL, N. S.; MAZZANTI, C. M.; LOPES, S. T. A. Sarcoma histiocítico hemofagocítico em felino. **Ciência Rural.** v. 42, n. 4, pp. 675-678, 2012 ISSN 1678-4596. doi.org/10.1590/S0103-84782012000400016.
- TONIAL, G. L.; CERDEIRO, A. P. S.; RECH, H.; WERNER, J. Sarcoma histiocítico disseminado em Lhasa Apso. **Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária** (2016); 4 (12); 1-XXX.
- TOYODA, I.; VERNAU, W.; STURGES, B. K.; VERNAU, K. M.; ROSSMEIS, L. J.; ZIMMERMAN, K.; CROWE, C. M.; WOOLARD, K.; GIUFFRIDA, M.; HIGGINS, R. J.; DICKINSON, P. J. Clinicopathological characteristics of histiocytic sarcoma affecting the central nervous system in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** 34 (2), p: 828-837, 2020. doi: 10.1111/jvim.15673.
- VALLI V. E., BIENZLE D.; MEUTEN D. J. Tumors of the hemolymphatic system, p.203-321. In: Meuten D.J. (Ed), **Tumors in domestic animals.** 5th. Wiley Blackwell, Ames, Iowa, USA, 2017.
- VOS, J. A.; ABBONDANZO, S. L.; BARAKMAN, C. L.; ANDRIKO, J. W.; MIETTINEN, M.; AGUILERA, N. S. Histiocytic sarcoma: a study of five cases including the histiocyte marker CD163. **Modern Pathology.** 18, P: 693-704, 2005. doi: 10.1038/modpathol.3800346.
- WITTENBERNS, B. M.; THAMM, D. H.; PALMER, E. P.; REGAN, D. P. Canine non-Angiogenic, non-myogenic splenic stromal sarcoma: a retrospective Clinico-pathological analysis and investigation of Podoplanin as a marker of tumour Histogenesis. **Journal of Comparative Pathology.** 188, p:1-12, 2021.
- WITHROW, STEPHEN, J.; MACEWEN, D. H. **Oncologia clínica de pequenos animais de Withrow e MacEwen.** 6ª ed, 2017.