

ASPECTOS CLINICOPATOLÓGICOS E ALTERAÇÕES LABORATORIAS DO LINFOMA MULTICÊNTRICO CANINO: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA

MARIANA RAMOS ANDRADE BERALDO¹, DÉBORA QUIOQUETI DE SOUZA FRANCO¹, FERNANDA
L. S. B. VARZIM², LIDIA HILDEBRAND PULZ²

¹Aprimoranda em Propedêutica Complementar no Hospital Veterinário “Dr. Vicente Borelli” – UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP

²Docente do Curso de Medicina Veterinária – UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP

RESUMO

O linfoma é uma neoplasia caracterizada pela proliferação de células linfoides malignas, que pode se desenvolver em qualquer órgão, acometendo inicialmente linfonodos, baço e fígado. Sua causa não é bem elucidada, porém acredita-se na etiologia multifatorial, fatores genéticos, deficiência imunológica e carcinógenos químicos. Existem quatro classificações anatômicas para o linfoma: multicêntrica, digestiva, mediastínica e extranodal, sendo que 80% dos casos em cães são linfomas multicêntricos. O diagnóstico é baseado em análises citológicas, histológicas e biologia molecular, que auxiliam no estabelecimento do prognóstico do animal considerando o grau de malignidade do linfoma e o tipo celular de origem. Os exames laboratoriais como perfil hematológico e bioquímico fornecem dados para o acompanhamento do animal, acometimento e estadiamento da doença. Perante o exposto, constata-se que o linfoma é uma afecção de grande relevância dentro das afecções que acometem cães e a diminuição da base teórica frente a apresentação clínica do linfoma é capaz de estabelecer uma ponte de sucesso tanto para o clínico com alterações capazes de gerar um diagnóstico precoce, tanto para o paciente frente a sua qualidade de vida e sobrevida.

Palavras-chave: cães, linfoma, neoplasia.

INTRODUÇÃO

O linfoma é o distúrbio linfoproliferativo mais comum nos pequenos animais, é considerado como uma neoplasia de alta incidência entre todos os tipos de neoplasias malignas nos cães, representam cerca de 24% do total das neoplasias caninas e 83% das neoplasias hematopoiéticas (FERREIRA et al., 2015).

O linfoma é definido como uma proliferação clonal de linfócitos malignos nos órgãos linfoides como medula óssea, baço e linfonodos (VIEIRA, 2013). O linfoma canino apresenta diferentes subtipos e tipos histológicos originário de cada fase da ontogenia dos linfócitos B e T (RIBEIRO; ALEIXO; ANDRADE, 2015). A causa do linfoma não está totalmente elucidada, porém acredita-se na etiologia multifatorial que envolve fatores genéticos, deficiência imunológica, e carcinógenos químicos. Os sinais clínicos apresentados pelo cão com linfoma são inespecíficos e dependem do local anatômico afetado e da extensão da doença (FERREIRA; AZEVEDO; DE MELO LEITE, 2015).

O diagnóstico definitivo é baseado por análise histopatológica e citológica dos órgãos e linfonodos acometidos, entretanto, para melhor compreensão do comportamento biológico tumoral e precisão diagnóstica, sugere-se utilizar técnicas de biologia molecular ou imuno-histoquímica. O diagnóstico presuntivo ou suspeita pode ser estabelecido frente ao exame físico, histórico do animal, alterações laboratoriais e de imagens (FERREIRA; AZEVEDO; DE MELO LEITE, 2015; RIBEIRO; ALEIXO; ANDRADE, 2015). Este trabalho tem por objetivo diminuir a distância entre o conhecimento teórico e prático sobre o linfoma canino, direcionando aos aspectos clínicos, patológicos e alterações laboratoriais da neoplasia.

REVISÃO DE LITERATURA

O linfoma é uma neoplasia originária de tecidos linfóides, caracterizado pela proliferação de células linfóides malignas, podendo se desenvolver em qualquer órgão diferenciando-os das leucemias que tem origem na medula óssea (VALERIANO, et al., 2016; FERREIRA, AZEVEDO e DE MELO LEITE, 2015). O linfoma é considerado a neoplasia mais comumente tratada em cães, o que contribui por ser uma doença de alta incidência na população mundial canina (DE CAPUA, et al., 2011). Em cães idosos, a sua prevalência pode chegar a 84 por 100.000 cães, e para cães com menos de um ano, cai para 1,5 por 100.000 cães (SILVA e SEQUEIRA, 2016). A causa do linfoma ainda não está bem estabelecida, mas alguns fatores podem contribuir para o desenvolvimento da doença, como o aumento da sua ocorrência em cães com doenças autoimunes, por exemplo a trombocitopenia imunomediada, que afeta cães independente do sexo e idade, têm sido associadas a um maior risco de desenvolver o linfoma quando comparadas com a população saudável. Contudo, uma relação de causa e efeito não foi comprovada, porém pode estar relacionada com predisposições raciais, animais consanguíneos e produtos químicos. (SILVA & SEQUEIRA, 2016; VALERIANO, et al., 2016; OLIVEIRA, 2014).

A sua classificação é geralmente baseada em critérios anatômicos, histológicos, características citológicas e imunofenotípicas. Os linfomas caninos apresentam características semelhantes às dos linfomas não-Hodgkin (GREENLEE et al., 1990; TESKE, 1994). Os linfomas também podem ser divididos também de acordo com sua origem em linfomas de células B e células T, sendo que o pior prognóstico é apontado para o de células T (SILVA & SEQUEIRA, 2016). Atualmente, a imunofenotipagem é indispensável para determinar o diagnóstico e o prognóstico de linfoma não-Hodgkin. Para cães, utiliza-se os mesmos critérios de classificações aplicados aos linfomas não-Hodgkin humanos, sendo as classificações atuais: Kiel (LENNERT & FELLER, 1992), REAL (HARRIS et al., 1994) e WHO (JAFJE et al., 2001). O Sistema Kiel, baseia-se na morfologia e composição celular (centroblástica, centrocítica, imunoblástica, linfoblástica, plasmocítica, linfocítica), no padrão de crescimento histológico (folicular ou difuso) e na imunofenotipagem das células tumorais, B e T. Nesta classificação o linfoma é dividido em dois grupos, os de baixo grau, constituídos principalmente por células pequenas (citos), e os de alto grau, constituídos predominantemente por células médias ou grandes (blastos) (LENNERT & FELLER, 1992). Este sistema divide também o linfoma em dois subgrupos, tendo por base a imunofenotipagem (B e T) (Valli et al., 2002).

Em 1994, foi proposta pelo *International Lymphoma Study Group*, a *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms* (REAL) (HARRIS et al., 1994). Esta proposta, mais abrangente, leva em conta as características imunológicas, as alterações genéticas e as características clínicas dos tumores. Esta abordagem foi posteriormente adotada, com pequenas modificações, pela Organização Mundial de Saúde-*World Health Organization* (WHO) e introduzida como WHO *Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues* em 2001 e 2008 (GOOD & GASCOYNE, 2008). A classificação REAL-WHO mantém a morfologia como critério básico (VALLI, 2007). Em 2002, foi publicada a Classificação Histológica de Tumores Hematopoiéticos de Animais Domésticos, que se baseia na classificação da WHO permitindo a maior facilidade de comunicação entre os patologistas humanos e veterinários, tanto para propósitos de diagnóstico como de pesquisa (VALLI et al., 2002). Nestes sistemas a grande maioria dos tumores são classificados em alto ou baixo grau de malignidade, sendo que os linfomas com baixo grau são constituídos por células pequenas com baixo índice mitótico, estes geralmente progridem lentamente, são menos responsivos a quimioterapia, quando comparados ao linfoma de alto grau, porém estão associados a maior tempo de sobrevivência. Os linfomas classificados de alto grau de malignidade tem um elevado índice mitótico, este tipo de linfoma progride rapidamente, podendo causar a morte do animal se nenhuma terapia for instituída, mas respondem positivamente a quimioterapia, no entanto, como consequência de seu elevado potencial para mutações podem desenvolver facilmente resistência, que acaba por favorecer a sobrevivência de células com alto índice mitótico (OLIVEIRA, 2014; MESSICK, 2009).

Existem quatro principais localizações anatômicas para o linfoma: multicêntrica, digestiva, mediastínica e extranodal (cutânea, sistema nervoso central e outros). Em cães as mais comuns são: multicêntrica com 80% de prevalência, digestiva, mediastínica, e por último cutânea. Os linfomas que acometem olho, sistema nervoso central, bexiga, coração e cavidade nasal, classificados como extranodais primários são os de menor incidência (OLIVEIRA, 2014).

A sintomatologia clínica apresentada por cães com linfoma multicêntrico são variáveis, por dependerem do órgão onde se localiza o tumor, mas, comumente, incluem sinais inespecíficos como: anorexia, apatia, perda de peso, caquexia, desidratação, febre, palidez de mucosas e icterícia (FIGHERA, et al., 2006). Os achados clínicos mais consistentes do linfoma multicêntrico são linfadenopatia indolor generalizada, com possível envolvimento de medula óssea, hepatomegalia e esplenomegalia (SILVA &

SEQUEIRA, 2016). Os linfonodos afetados apresentam-se com mobilidade livre e podem gerar edema em caso de obstrução mecânica da drenagem linfática (NELSON & COUTO, 2006). Os cães raramente podem apresentar apenas um linfonodo aumentado, o que causa dificuldade no diagnóstico desta neoplasia, uma vez que a linfadenopatia localizada é mais comumente associada com inflamação local, hiperplasia linfóide, ou tumores metastáticos. Apesar de poucas enfermidades clínicas causarem a linfadenopatia generalizada que podem gerar confusão com o diagnóstico clínico, os diagnósticos diferenciais do linfoma multicêntrico incluem: histoplasmose, blastomicose, leishmaniose, erlichiose, mieloma múltiplo, leucemia mielóide aguda e lúpus eritematoso sistêmico (FIGHERA, et al., 2006).

Segundo Oliveira (2014) e De Capuá, et al. (2011) algumas anormalidades hematológicas podem ser encontradas, porém são igualmente variáveis. A alteração mais comum nesses pacientes é a anemia, sendo, em sua grande maioria, normocítica normocrômica não regenerativa, porém o perfil hematológico também pode ser normal, e quando há o envolvimento da medula óssea pode apresentar trombocitopenia, neutropenia, linfocitose e presença de precursores de linfócitos imaturos e linfócitos atípicos. Quando há suspeita de linfoma é fundamental fazer o acompanhamento hematológico desses animais tanto para estabelecer um registro inicial para comparações futuras, quanto para auxiliar no estadiamento da doença, pois de acordo com a pesquisa de DeCapuá, et al. (2011), a presença da anemia no momento do diagnóstico do linfoma foi associada com menor tempo de sobrevida para os cães. O

acompanhamento do perfil bioquímico é importante pois pode refletir na forma anatômica de linfoma ou em síndromes paraneoplásicas. A avaliação deve conter as enzimas hepáticas, uréia e creatinina para avaliação renal, a quantificação de eletrólitos como o cálcio, e caso o nível das proteínas totais estejam aumentadas é ideal realizar a eletroforese de proteínas séricas para identificar gamopatia monoclonal. (ALLISON, 2015; OLIVEIRA, 2014).

Os tumores podem produzir sinais em locais distantes dos tumores primários ou de onde estão localizados suas metástases, esses sinais são chamados de síndrome paraneoplásica. Essa síndrome pode acontecer devido a produção de substâncias pelo tumor que direta ou indiretamente causam sinais distintos. A depleção de substâncias normais levam a manifestações paraneoplásicas, ou a resposta do hospedeiro frente ao tumor que resulta em uma síndrome. As proteínas derivadas de tumores responsáveis pela síndrome paraneoplásica foram identificadas e incluem fatores de crescimento e citocinas, tais como interleucina-1 e fator de necrose tumoral. A síndrome paraneoplásica comumente relatada associada ao linfoma canino são: anemia normocítica normocrômica não regenerativa, hipercalcemia, anemia hemolítica, trombocitopenia, neuropatia, miastenia gravis, e caquexia cancerosa (DHALIWAL et al., 2003). Alguns fatores interferem no prognóstico de cães que apresentam linfoma, tais como: a idade, alguns veterinários oncologistas acreditam que a pouca idade pode influenciar negativamente no prognóstico; a classificação histológica, sendo que os linfomas de baixo grau são mais favoráveis; a imunofenotipagem, as sobrevivências são mais correlacionadas ao imunofenótipo de células B; e a exposição a esteróides, que tem efeitos negativos na sobrevivência do animal e no sucesso da remissão do tumor (DHALIWAL et al., 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que o linfoma é uma neoplasia de alta morbidade e mortalidade dentro da clínica, e que envolve grandes consequências para os pacientes que possuem um prognóstico reservado, é de extrema importância a conscientização e capacitação dos médicos veterinários para seus aspectos clinicopatológicos e alterações laboratoriais. Deve-se conhecer as classificações histopatológicas para melhor interpretação dos laudos e dessa maneira instituir terapia precisa e, dessa forma, aumentar as expectativas de sucesso frente a uma doença comumente encontrada em rotina. À partir de diagnósticos precoces, podemos elevar as taxas de sobrevida dos cães e favorecer seu prognóstico e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ALLISON, R. W. Avaliação Laboratorial das proteínas da Plasma e do Soro Sanguíneo. In: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: ROCA. 2015. P. 404 – 407.

DE CÁPUA, M. L. B.; COLETA, F. E. D.; CANESIN, A. P. M. N. et al. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. **Ciência Rural**, v. 41, n. 7, 2011.

DHALIWAL, R. S.; KITCHELL, B. E.; MESSICK, J. B. Caninelymphosarcoma: clinicalfeatures. **Compendiumoncontinuingeducation for thepracticingveterinarian**, 2003.

FERREIRA, T. M. V.; AZEVEDO, J. L. M.; DE MELO LEITE, A. K. R. Aspectos clínico-laboratoriais de linfoma em cão: Relato de caso. **Rev. Bras. de Higiene e Sanidade Animal**, v. 9, n. 4, p. 675-688, 2015

FIGHERA, R. A., SOUZA, T. M. D., RODRIGUES, A., & BARROS, C. S. L. D. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. **MEDVEP**, v. 4, p. 139-146, 2006.

GOOD, D.J.; GASCOYNE, R.D. Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. **Hematol. Oncol. Clin. N. Am.** v.22, p.781-805, 2008.

GREENLEE, P.G.; FILIPPA, D.A.; QUIMBY, F.W. **Lymphoma in dogs: a morphologic, imunologic and clinical study**. Cancer. Philadelphia, v.66, p.480-490, 1990.

HARRIS, N.L.; JAFFE, E.S.; STEIN, H.; BANKS, P.M.; CHAN, J.K.C., et al., **A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal from the Internationa Lymphoma Study Group**. Blood, v. 84, n.5, p.1361-1392, 1994.

JAFFE, E.S.; HARRIS, N.L.; STEIN, H.; VARDIMAN, J.W. **World Health Organization Classification of Tumors- Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. IARC Press: Lyon, 2001. 351p.

LENNERT, K.; FELLER, A. C. **Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas**, 2ed., Berlin: Springer-Verlag, 1992, 312p.

MESSICK, J. B. Os Linfonodos. In: COWELL, R. L.; TYLER, R. D.; MEINKOTH, J. H.; DENICOLA, D. B. **Diagnóstico Citológico e Hematologia de Cães e Gatos**. São Paulo: MedVet. 2009.P. 185 – 188.

NELSON, R.W. & COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier. 2006. P. 1087 – 1096.

OLIVEIRA, Ana Isabel Azevedo. **Linfoma canino e felino: revisão bibliográfica e estudo de 3 casos clínicos**. (Tese de Doutorado). Lisboa: Universidade de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária. 2014. 72 p.

RIBEIRO, R. C. S.; ALEIXO, G. A. S.; ANDRADE, L. S. S. Linfoma canino: revisão de literatura. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 9, n. 1-4, p. 10-19, 2017

SILVA, M. C. L.; SEQUEIRA, J. L. Linfoma canino: revisão de literatura com ênfase no linfoma difuso de grandes células B. **Veterinária e Zootecnia**, v. 23, n. 4, p. 561-576, 2016.

TESKE, E. Canine malignant lymphoma: A review and comparion whit human non-Hodgkin's lymphoma. **Vet Q. Dordrecht**, v.16, n.,4, p.209-219, 1994

VALERIANO, K. C; CAMPOS, A. G.; MALUF, G. N.; SOARES, J. V. G.; SALOMÃO, R. L. Enucleação decorrente de linfoma ocular em cão–relato de caso. **Eventos Científicos da Fundação Educacional de Ituverava**, v. 1, n. 1, p. 148, 2017.

VALLI, V.E.; JACOBS, R.M.; PARODI, A.L.; VERNAU, W.; MOORE, P.F.; WHO Internationa lHistological Classification of Hematopoietic Tumors of Domestic Animals. 2ed., **Armed Forced Institute of Pathology**, 190p, 2002.

VALLI, V.E. The Evolution of Classification Systems for Hematopoietic Neoplasms. In: VALLI, V. E. (Ed). **Vet. Comp. Hematopath. Blackwell Publishing**, Ames: IA, 2007. p. 3-7.

VIEIRA, M. C. **Perfil de proteínas séricas em cães com linfoma multicêntrico de imunofenótipo B ou T: correlação com fatores prognósticos.** (Tese de Doutorado). Jaboticabal: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, 2013. 92 p.