Linfoma multicêntrico em cão: relato de caso

Alanis da Costa Garcia [1*], Luana Camargo Albano[1], Ana Carolina Rusca Correa Porto[2]

[1]*Graduanda em medicina veterinária na Universidade de Sorocaba. Sorocaba - SP Brasil.*

[2]*Professora da Universidade de Sorocaba. Sorocaba –SP Brasil.*

**Autor para correspondência, e-mail: alanis.dacosta@outlook.com*

Resumo. O linfoma é uma neoplasia originária de tecidos linfoides, pela proliferação de células linfoides malignas, podendo se desenvolver em qualquer órgão. De acordo com sua localização clínico-anatômica é classificado como mediastinal, gastrointestinal, extranodal, cutânea e multicêntrica, sendo que a multicêntrica representa cerca de 80% dos casos em cães. O linfoma multicêntrico é caracterizado pelo aumento generalizado dos linfonodos, inicialmente submandibulares, pré-escapulares e axilares, progredindo para linfadenomegalia generalizada. Os sinais clínicos que o animal pode apresentar são: desconforto, apatia, febre, hiporexia e anorexia. O diagnóstico dos linfomas pode ser feito através de exames citológicos e histopatológicos. A quimioterapia é a forma terapêutica mais utilizada no tratamento dessa patologia e diferentes protocolos podem ser usados. O objetivo desse trabalho é relatar um caso de linfoma multicêntrico, em que mesmo com a abordagem terapêutica indicada, o animal veio a óbito. Conclui-se que mesmo utilizando o protocolo mais eficiente, o sucesso do tratamento pode não acontecer e o animal vir a óbito.

Palavras chave: canino, linfoma, linfoma multicêntrico

Multicentric lymphoma in a dog: case report

Abstract. Lymphoma is a neoplasm originating from lymphoid tissues, due to the proliferation of malignant lymphoid cells, and can develop in any organ. According to its clinical-anatomic location, it is classified as mediastinal, gastrointestinal, extranodal, cutaneous and multicentric, with multicentric representing about 80% of cases in dogs. Multicentric lymphoma is characterized by generalized enlargement of lymph nodes, initially submandibular, prescapular and axillary, progressing to generalized lymphadenopathy. The clinical signs that the animal may present are: discomfort, apathy, fever, hyporexia and anorexia. The diagnosis of lymphomas can be made through cytological and histopathological examinations. Chemotherapy is the most used therapeutic form in the treatment of this pathology and different protocols can be used. The objective of this work is to report a case of multicentric lymphoma, in which even with the indicated

therapeutic approach, the animal died. It is concluded that even using the most efficient protocol, treatment success may not happen and the animal may die.

Keywords: canine, lymphoma, multicentric lymphoma

Introdução

O linfoma é uma neoplasia originária de tecidos linfoides, pela proliferação de células linfoides malignas, podendo se desenvolver em qualquer órgão (VALERIANO et al., 2017; FERREIRA; AZEVEDO; LEITE, 2015). Geralmente ocorre em cães adultos e idosos, e com maior prevalência em cães machos (ZUCKERMANN et al., 2013; GAL et al., 2015). As raças com maior acometimento são: Boxer, Golden Retriever, Labrador, Rotteweiller, Poodle, e Chow-chow (EDWARDS et al., 2003; CUNHA et al., 2011; DALECK et al. 2016).

Os sinais clínicos que o animal pode apresentar são: desconforto, apatia, febre, hiporexia e anorexia (VALLI, BIENZLE, & MEUTEN, 2017). Ao exame físico, o linfoma multicêntrico é caracterizado pelo aumento generalizado dos linfonodos, inicialmente submandibulares, pré-escapulares e axilares, progredindo para linfadenomegalia generalizada. Uma manifestação secundária do linfoma multicêntrico mais comum é a infiltração hepatoesplênica (VAIL et al., 2020).

O linfoma multicêntrico segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é classificado em 5 estágios. O estágio 1 é quando um único linfonodo ou tecido linfoide está acometido; estágio 2 tem o envolvimento de outros linfonodos em uma região do corpo; estágio 3 é o aumento generalizado dos linfonodos sem resposta dolorosa; estágio 4 tem o envolvimento do fígado e/ou baço; e o estágio 5 envolve a circulação sanguínea com ou sem o acometimento da medula óssea. (ZANDVLIET, 2016).

O diagnóstico dos linfomas pode ser feito através de exames citológicos e histopatológicos (BOES e DURHAM, 2017), que revelam a presença corpúsculos linfoglandulares.

A quimioterapia é a forma terapêutica mais utilizada no tratamento dessa patologia (BERALDO, VARZIM, & PULZ, 2020).

Este trabalho tem como objetivo descrever um caso de linfoma multicêntrico em cão, que mesmo com a instituição do protocolo quimioterápico, não obteve sucesso.

Relato de caso

Deu entrada no Hospital Veterinário da Universidade de Sorocaba, um cão sem raça definida, pesando 26 kg, macho, castrado, de 10 anos de idade, com histórico de cansaço, feridas em todo membro pélvico, miíase perianal e aumento de volume perianal. O tutor relatou ter passado por atendimento em outra clínica, com confirmação do diagnóstico de Erliquiose. Estava em tratamento com doxiciclina 10 mg/kg, há 15 dias e suplemento de aminoácidos e vitaminas do Complexo B (Glicopan pet) há 20 dias. Proprietário relata que animal apresentou êmese duas vezes durante o tratamento, e que notou há 3 dias o animal com dificuldades para enxergar, dificuldade de ambulação e emagrecimento.

O animal apresentava normofagia e, polidipsia, normoquesia e diurese. As vacinações não estavam atualizadas e vermifugações em dia. Ao exame físico, foi observada a presenças de ectoparasitas como Ixodidiose e Puliciose, aumento significativo e generalizado na região de linfonodos, presença de nódulos cutâneos, região perianal edemaciada e hiperemiada, e apresentava sialorreia. Auscultação cardíaca sem alteração com frequência de 132bpm (bulhas rítmicas normofonéticas) e auscultação pulmonar abafada com frequência respiratória de 84mpm (taquipneia), na palpação abdominal o animal não apresentou dor, temperatura estava 39,3°C. Após o exame físico foi administrado 5,2 ml de furosemida subcutânea.

A suspeita principal foi linfoma e como diagnóstico diferencial, cardiomiopatia, edema pulmonar, neoplasia, Erliquiose, Babesiose e Anaplasmose. Para conclusão foram solicitados os seguintes exames complementares: analises hematológicas e bioquímica, de imagens e análise citológica da região dos linfonodos e do cordão linfático (região hipogástrica lateralizada do antímero esquerdo).

Análise Hematológica

Na análise da série vermelha foi encontrado anemia normocítica/normocrômica (Tabela 1), e da série branca e plaquetas não foram encontradas alterações.

Tabela 1. resultado do hemograma com valores de referência da espécie canina

Descrição	Resultado	Valores de referência
Hemácias	3,7mm^3	5,7 a 7,4 milhões/mm3
Hemoglobina	8,6 g/dL	14 a 18 g/dL
Hematócrito	26,0 %	38 a 47 %
VCM	70,3%	63 a 77 fl
H.C.M	23,2%	21 a 26 pg
C.H.C.M.	33%	31 a 35 %
Proteínas plasmáticas	6,0	6,0 a 8,0 g/dL
Leucócitos	11.200 /mm^3	6.000 a 16.000
Bastonetes	0	0 a 200
Segmentados	8.400	3.300 a 12.800
Basófilos	0	Raros
Eosinófilos	224	100 a 1.450
Linfócitos	672	780 a 6.400
Monócitos	236	100 a 960
Plaquetas	192.000	175.000 - 500.000 mm3

Analise bioquímica

As análises bioquímicas também se encontravam dentro da normalidade (Tabela 2).

Tabela 2. resultado do bioquímico com valores de referências da espécie canina

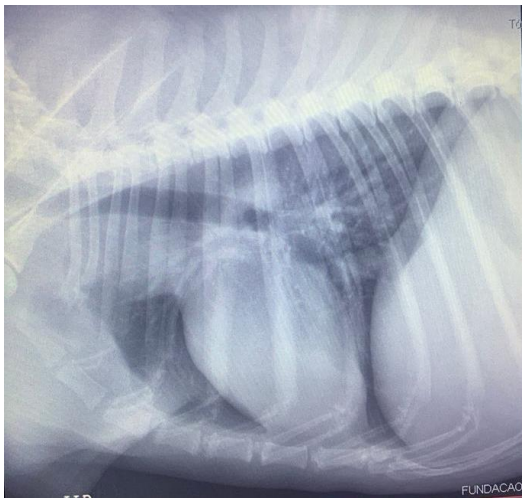
Descrição	Resultados	Referência
Albumina	3 (g/dL)	2,6 - 3,3 (g/dL)
Alt (tgp)	68 UI/L	21 - 102 UI/L
Fosfatase alcalina	125 UI/L	20 - 156 UI/L
Ureia	52 mg/dL	21,0 – 59,9 mg/dL
Creatinina	1,4 mg/dL	0,5 - 1,5 mg/dL

Avaliação Radiográfica

Na avaliação da radiografia toráxica foi encontrado, opacificação pulmonar de padrão misto, brônquico e intersticial difuso, em região peri-hilar dos lobos caudais, não foi achado evidências radiográficas de formação nodulares em parênquima pulmonar (Figura 1).

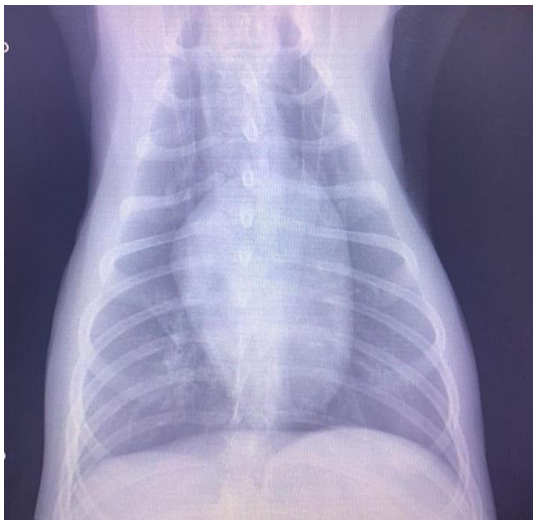
Aumento difuso da radiopacidade em região hilar, observado em projeção laterolateral, aumento de volume de partes moles dorsais a 2° e 3° esternébras, com aspecto homogêneo e contornos parcialmente definidos, alargamento do mediastino cranial, silhueta cardíacas com dimensões normais, trajeto traqueal de topografia habitual, lúmen preservado. (Figura 1)

Figura 1. Imagem radiográfica laterolateral



Contornos diafragmáticos regulares, calcificação das junções costocondrais em projeção ventrodorsal e cartilagens costais (senilidade) e arcabouço ósseo preservado observado na projeção laterolateral direita. (Figura 2).

Figura 2. imagem radiográfica ventrodorsal



Avaliação ultrassonográfica

Através do exame ultrassonográfico foi possível observar que o fígado apesentava dimensões discretamente aumentadas, com contornos regulares, parênquima homogêneo e ecogenicidade mantida à levemente reduzida. A vesícula biliar estava moderadamente repleta por conteúdo anecoico com discreta quantidade de bile densa e paredes ecogênicas.

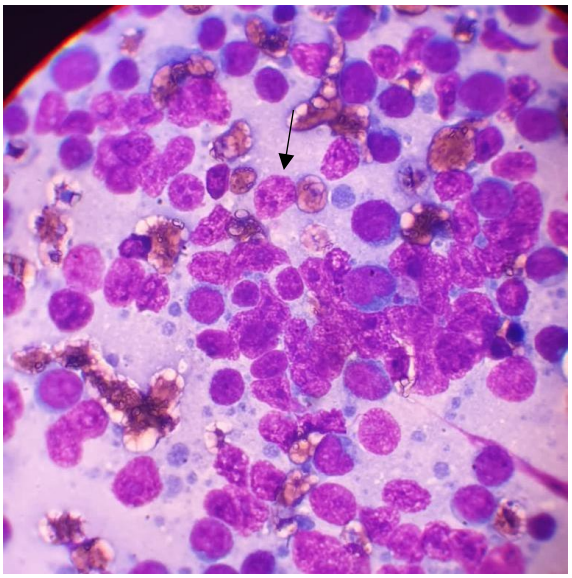
Na imagem do baço apresentava dimensões aumentadas, amorfo, com contornos irregulares em uma região focal (mediu aproximadamente 1,9 x 2.7 cm), ecogenicidade reduzida, parênquima grosseiro, com a presença de algumas áreas hipoecogênicas e permeio, que mediam aproximadamente 1,3 x 0,7 cm e 1,5 x 1,3 cm. O estomago estava preenchido por conteúdo produtor de moderado sombreamento acústico posterior, com paredes ventrais normoespessas (mediram aproximadamente 0,38 cm). As alças intestinais preenchidas por conteúdo gasoso alimentar, prejudicando a sua avaliação. Nos rins foi possível observar dimensões preservadas, em topografia habitual, limite corticomedulare definido, contornos relevantes irregulares e ecogenicidade mantida à levemente elevada em junção córtico-medular e sem dilatações pélvicas. Havia presença de mineralização dos recessos pélvicos. A bexiga se encontrava moderadamente repleta, paredes levemente mais espessas (mediram aproximadamente 0,27cm), conteúdo anecogênico com pequena quantidade de pontos ecogênicos em suspensão. A glândula adrenal esquerda mediu aproximadamente 2,1 x 0,34 cm e glândula adrenal direita não visualizada. Obs.: valores de referência polo caudal - cães < 10 kg = até 0,54cm; 10-30 kg = até 0,68 cm; > 30 kg = até 0,80 cm, concluindo-se que a glândula se encontrava dentro da normalidade diante as referências citadas. Havia presença de inúmeras áreas hipoecogênica de tamanhos variados, espalhadas por toda a região subcutânea. Aumento de diversos linfonodos, sendo os maiores e em maiores números os da região ilíaca e mamária/inguinal/sacral, com ecogenicidade reduzida e parênquima grosseiro, os maiores medindo aproximadamente 4,1 x 3,1 cm (ilíaco) e aproximadamente

3,9 x 1,8 cm (mamário). Aumento de ecogenicidade no interior da cavidade abdominal que sugere processo inflamatório local.

Análise citológica

Na avaliação citológica foi possível observar presença de linfócitos pequenos a intermediários, com abundante citoplasma basofílico, com núcleos de cromatina fina e nucléolos evidentes (1 a 4), mitoses atípicas (Figura 3). A presença de diversas estruturas arredondadas, de coloração azul-acinzentada (corpúsculos linfoglandulares) e fundo granular.

Figura 3. Imagem de linfócitos atípicos em lâmina citológica.



Observou-se hemácias oriundas do sangue em permeio. Com essas observações chegou-se no diagnóstico de linfoma.

O tratamento quimioterápico foi iniciado e o protocolo adotado foi ciclofosfamida, vincristina, prednisona e doxorrubicina, com sessões semanais durante 19 semanas. Foi prescrito para o domicílio prednisolona (20mg/kg) 1 vez ao dia durante 5 dias e dipirona (500mg/kg) a cada 12 horas durante 3 dias. Foi realizada 1 sessão do tratamento e o animal veio a óbito.

Discussão

O linfoma multicêntrico tem maior prevalência em cães com idade superior a seis anos e o animal do presente relato se tratava de um SRD com 10 anos confirmando o que foi descrito por Jericó et al. (2015) e Daleck e De Nardi (2016).

O paciente desse relato provavelmente se encontrava no estágio 4 na classificação segundo a OMS, visto que havia aumento generalizados dos linfonodos e alterações no baço/fígado.

As alterações encontradas na série vermelha, como anemia normocítica/normocrômica condizem com as informações dos autores Daleck e De Nardi (2016), essa alteração tem relação com doenças crônicas como o câncer.

Pela avaliação ultrassonográfica foi possível observar a esplenomegalia, com a presença de algumas áreas hipoecogênicas sugestivo de uma infiltração (CARVALHO, 2021) ou não, sendo a esplenectomia uma possibilidade para o paciente.

O tratamento utilizado neste caso foi o método considerado mais eficaz para essa patologia, que consiste no protocolo de Wisconsin-Madison (CHOP) que é uma combinação de vincristina, prednisolona, ciclofosfamida e doxorrubicina por 19 semanas, conforme descrito em Lee, Liao, & Wang, (2020). Segundo Daleck & De Nardi (2016) com a utilização desse protocolo é possível observar remissão de 80% dos casos variando entre quatro e oito meses.

Para Brown, et al. (2017) o protocolo com os fármacos lomustina, vincristina, procarbazina e prednisolona também apresenta resposta efetiva em linfomas multicêntricos de alto grau, além de poucos efeitos tóxicos (hepatotoxicidade, mielotoxicidade e gastrintestinais). A administração de ciclofosfamida, vincristina e prednisona, é uma outra opção de tratamento que pode ser utilizada. Essa opção apesar de apresentar menor custo, está relacionada a relatos de efeitos colaterais graves como extravasamento perivascular e cistite hemorrágica estéril. Segundo Chun (2009) o protocolo que consiste em ciclofosfamida, vincristina e prednisona tem um período de sobrevida curto em relação a outros protocolos como CHOP e apresenta um tempo maior de manutenção. (CHUN, 2009).

Alguns protocolos que envolvem ciclofosfamida, vincristina e prednisona ou combinação dos fármacos L-asparaginase, vincristina, prednisona, ciclofosfamida e doxorrubicina, gera mais chance de sobrevida do que apenas a utilização monodroga de prednisolona (MOORE & FRIMBERGER, 2018).

Como opção ainda pode ser usado a prednisona e lomustinaoral, considerado um protocolo prático e fácil, sendo preferível pelos tutores, porém apresenta baixo sucesso terapêutico, exceto no linfoma cutâneo e em linfomas de baixo grau (1 e 2) (THAMM, 2019).

Segundo Morgan, O' Connell, Thomson, & Griffin (2018) quando aumentadas as doses dos fármacos se aumenta a toxicidade, mas também aumenta o tempo livre da doença e a sobrevida dos pacientes. (MORGAN, O' CONNELL, THOMSON, & GRIFFIN, 2018).

Como adjuvante ao tratamento poderia ter sido realizada a esplenectomia e conforme descrito por Carvalho (2021) e tal conduta de retirada é indicada quando encontrado por exame ultrassonográfico a esplenomegalia infiltrativa que é visualizada como micro nodulações hipoecogênicas, podendo ser neoplásicas ou não.

Não foi possível acompanhar o animal nos tempos sugeridos para um paciente em quimioterapia, por ser um paciente de aula prática e o hospital não ser 24 horas, conduta que poderia ter sido crucial para o sucesso do tratamento.

Conclusão

Conclui-se que a avaliação citológica foi fundamental para realização do diagnóstico e que mesmo utilizando o protocolo tido como o mais eficiente, o sucesso pode não acontecer, devido ao diagnostico tardio, afinal o paciente se encontrava no estágio 4 da enfermidade e comorbidades associadas podem causar impacto no tratamento de um paciente com neoplasia.

Referências bibliográficas

Beraldo, M. R. A., Varzim, F. L. S. B., & Pulz, L. H. 2020. Linfoma Multicêntrico Canino: uma sinopse sobre os aspectos clinico patológicos e alterações laboratoriais. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, 18(2). https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38066

Boes, K.M; Durham, A.C. Bone Marrow. 2017. Blood Cells, and the Lymphoid/Lymphatic System Neoplasia. In.: ZACHARY, J.F. *Pathologic basis of veterinary disease.* 6th ed**.** St.Louis, Missouri: Elsevier. p.724-804. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35775-3.00013-8

Brown, P. M., Tzannes, S., Nguyen, S., White, J., & Langova, V. 2017. LOPP chemotherapy as a first-line treatment for dogs with T-cell lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(1), 108–113. https://doi.org/10.1111/vco.12318

Carvalho C. 2021. *Ultrassonografia em Pequenos Animais*, 2 ed., São Paulo: Roca.

Cunha, F.M. et al. 2011. Linfoma multicêntrico em Canis familiaris (cão doméstico): estudo retrospectivo de 60 casos, entre agosto de 2009 e dezembro de 2010, no Município de São Paulo-SP. *Journal of the Health Sciences Institute*, 29(4), p.299-301.

Daleck, C.R.; Calazans, S.G.; DeNardi, A.B. 2016. Linfomas. In.: DALECK, C.R. DeNARDI, A.B.; RODASKI, S. *Oncologia em cães e gatos.* 2 ed. São Paulo: Roca, p. 482-487.

Edwards, D.S. et al. 2003. Breed incidence of lymphoma in a UK population of insured dogs. *Veterinary Comparative Oncology*, 1(4), p.200-206. https://doi.org/10.1111/j.1476-5810.2003.00025.x

Ferreira, T. M. V.; Azevedo, L. M.; Leite, A. K. R. M. 2015. Aspectos clínico-laboratoriais de linfoma em cão: relato de caso. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, 9(4), p. 675-688.

Gal, A.F. et al. 2015. Comparative Data Concerning the Incidence of Tumors in Dogs in a Period of Ten Years in Athens (Greece) and Cluj-Napoca (Romania). *Bulletin UASVM Veterinary Medicine*, 72(2), p. 371-377.

Lee, J. J., Liao, A. T., & Wang, S. L. 2020. Outcome of Canine Multicentric Lymphoma after Single or Divided Treatment with Cyclophosphamide in Multidrug Chemotherapy. *Topics in companion animal medicine*, 41. https://doi.org/10.1016/j.tcam.2020.100461

Moore, A. S., & Frimberger, A. E. 2018. Usefulness of chemotherapy for the treatment of very elderly dogs with multicentric lymphoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 252(7), 852–859. https://doi.org/10.2460/javma.252.7.852

Morgan, E., O'connell, K., Thomson, M., & Griffin, A. 2018. Canine T cell lymphoma treated with lomustine, vincristine, procarbazine, and prednisolone chemotherapy in 35 dogs. *Veterinary and comparative oncology*, 16(4), 622–629. https://doi.org/10.1111/vco.12430

THAMM, D. H. 2019. Novel Treatments for Lymphoma. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 49*(5), 903–915. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.04.004

Valeriano, K. C. *et al*. 2017. Enucleação decorrente de linfoma ocular em cão: relato de caso. *Eventos Científicos da Fundação Educacional de Ituverava*, 1(1), p. 148, 2017.

Vail, D. M., Thamm, D.H., & Liptak, J. M. 2020. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. (6a ed.). Mo.:Saunders Elsevier.

Valli, Victor E.; Bienzle, Dorothee; Meuten, Donald J. 2016. *Tumors of the Hemolymphatic System. In: Meuten, Donald J.. Tumors in Domestic Animals.* Usa: Wiley Blackwell, 2017. Cap. 7. p. 203-221.

Zandvliet, M. Canine Lymphona: a review. *Veterinary Quarterly*, 36(2), 76-104. https://doi.org/10.1080/01652176.2016.1152633

Zuckermann, I.C.S. et al. 2013. Incidence and types of canine tumours in Croatia. *VETERINARSKI ARHIV*, 83(1), p.31-45.