

LINFOMA INTESTINAL CANINO: RELATO DE CASO

Gabrielly Bautz Milioli^{1*}, Natália Souza Ferreira¹, Juliana Uchôa Ribeiro¹, Felipe Gaia de Sousa², José Antônio da Cruz Neto³, Flavia Saldanha de Felice³ e Suzane Lilian Beier⁴

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte/MG - Brasil - *Contato: gabrielly.bautz@gmail.com

²Discente no Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte/MG - Brasil

³Médico(a) Veterinário(a) na Clínica Veterinária Uniclínica - Itaúna/MG - Brasil

⁴Docente do Curso de Medicina Veterinária - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte/MG - Brasil

INTRODUÇÃO

Dentre as neoplasias que acometem os cães, o linfoma possui grande relevância epidemiológica na oncologia veterinária, sendo uma das doenças malignas mais diagnosticadas na espécie¹. Embora o linfoma canino seja capaz de afetar qualquer raça, estudos mostram que raças de médio a grande porte, como Boxer, Golden e Labrador Retrievers, German Shepherd, Setter, Rottweiler e Scottish Terrier, apresentam maiores incidências da doença^{2,3}. Em relação à idade, o linfoma canino acomete, predominantemente, animais de meia idade a idosos, sem predisposição sexual evidente¹. Sua etiologia ainda é desconhecida e poucos são os estudos que apontam fatores de risco para sua ocorrência. Dentre as hipóteses levantadas, algumas pesquisas evidenciam falhas no mecanismo de reparação de danos no DNA, distúrbios no sistema imune e exposição à radiação ionizante e a substâncias químicas carcinogênicas como condições predisponentes¹.

Apesar da forma multicêntrica ser a de maior prevalência na população canina, linfomas extranodais também ocorrem na espécie, sendo capazes de acometer órgãos abdominais, pele, mediastino, olhos, sistema nervoso central e pulmões¹. Quando expressado de forma primária no trato gastrointestinal, o linfoma usualmente se desenvolve sem a manifestação de linfadenopatia periférica e o paciente frequentemente exibe sinais persistentes de distúrbios gastrointestinais, como inapetência, perda de peso, vômito e diarreia, podendo estes ocorrerem de forma isolada ou concomitante⁴. Ao exame físico, achados como ascite, má condição corporal, massa abdominal palpável, dor abdominal e alças intestinais espessadas são comumente observados⁵.

O diagnóstico é alcançado através da integração entre os sinais clínicos e os dados obtidos em exames de imagem, laboratoriais, além do uso de técnicas de citologia, histopatologia e imunofenotipagem¹. Na medicina humana, segundo a OMS, os linfomas são classificados em diferentes subtipos, os quais são definidos de acordo com sua citomorfologia, imunofenótipo e características genéticas, moleculares e clínicas⁶. Na medicina veterinária, no entanto, a classificação completa dos tipos de linfoma geralmente não é realizada⁷. Nas raras situações em que o diagnóstico histopatológico e a imunofenotipagem são efetuados, os linfomas intestinais caninos e felinos são classificados de acordo com o tipo de linfócito presente no infiltrado (T, B ou nulo), com a sua atividade proliferativa e malignidade (grau baixo, intermediário ou alto) e conforme o tamanho das células (grandes ou pequenas)⁸.

A quimioterapia representa o método terapêutico mais utilizado para o tratamento de linfomas caninos, podendo ser empregada com o uso de um único agente ou através da combinação de diferentes quimioterápicos. O esquema terapêutico deve ser escolhido de acordo com o estadiamento e classificação do linfoma, sendo benéfico em alguns casos a realização de procedimentos cirúrgicos e/ou radioterapia antes ou durante o tratamento quimioterápico⁹. O objetivo do presente relato é descrever a ocorrência de linfoma intestinal em um cão de 7 anos de idade.

RELATO DE CASO E DISCUSSÃO

Cão macho, 7 anos, 31 kg, não castrado, da raça Golden Retriever, foi atendido em uma clínica veterinária particular com histórico do primeiro episódio de diarreia há 2 meses, o qual foi tratado com probiótico. A diarreia retornou a acontecer 2 semanas antes do atendimento, acompanhada de vômito, anorexia e perda de peso. O tutor iniciou novamente o tratamento com probiótico e ondansetrona e, ao não obter sucesso terapêutico, recorreu à clínica. Ao longo do exame físico, evidenciou-se mucosas hipocoradas, frequência cardíaca de 132 batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória de 44 movimentos respiratórios por minuto (mrm), temperatura de 38,9 °C, tempo de preenchimento capilar (TPC) de 3 segundos, desidratação de 6% e intensa algia abdominal. Para alívio sintomático, foram prescritos,

dipirona (25 mg/kg, TID, por 3 dias), omeprazol (0,7 mg/kg, SID, por 3 dias), Potemin B12 (15 mL, BID, por 5 dias), ondansetrona (0,5 mg/kg, TID, por 2 dias) e probiótico.

Foram solicitados hemograma e bioquímica sérica, os quais revelaram a ocorrência de anemia microcítica normocromica arregenerativa, sem alterações leucocitárias e bioquímicas significativas no exame inicial. A partir destes resultados, juntamente com os dados obtidos durante a anamnese e o exame físico, a suspeita primária do profissional responsável pelo atendimento foi a ocorrência de giardíase e, em decorrência deste fato, foram prescritos Eritros (um comprimido, SID, por 45 dias), Giardicid (25 mg/kg, BID, por 5 dias) e fembendazol (50 mg/kg, SID, por 3 dias). Além disso, foi solicitado um exame de ultrassonografia abdominal, para melhor avaliação intestinal.

Durante a consulta de retorno, foi observado que o paciente manifestou piora clínica, apresentando hematociteza leve, agravamento da anemia, presença de discreta neutrofilia e hipoalbuminemia. A ultrassonografia abdominal realizada demonstrou espessamento importante em segmento de intestino delgado (0,94 cm), com perda de estratificação parietal e vascularização moderada. Também foi observada a presença de grande quantidade de conteúdo de padrão mucoso e peristaltismo reduzido, com possível comprometimento do trânsito intestinal neste local. Nos demais segmentos intestinais não foram notadas alterações. Considerando o resultado obtido e em decorrência do agravamento clínico do animal, o paciente foi internado durante 5 dias e encaminhado para procedimento de enterectomia posteriormente. Durante a internação, foi receitado prednisona (1 mg/kg, SID, por 5 dias), omeprazol (1 mg/kg, SID, por 4 dias) e alimentação pastosa. Ao longo do período transcirúrgico, executou-se coleta do segmento intestinal comprometido (Figura 1A) para biópsia, citologia por PAAF e imprint da superfície de corte de pontos multifocais esbranquiçados no pâncreas e citologia por PAAF em linfonodo mesentérico. Para as análises histopatológicas, o segmento intestinal retirado foi mantido em solução de formalina a 10% e o nódulo destinado à biópsia passou por congelamento com gás r134a.

A biópsia revelou infiltração transmural da parede intestinal por linfócitos pequenos a intermediários em manto, com expansão para lâmina própria, infiltração multifocal no epitélio de vilosidades, expansão para as camadas serosa, muscular e submucosa e infiltração no tecido adiposo do mesentério (Figura 1B). Foram observados linfócitos de tamanhos intermediários com alta relação núcleo:citoplasma, limites citoplasmáticos bem definidos, citoplasma basofílico escasso, núcleos ovalados e por vezes clivados, nucléolos pouco evidentes e moderadas anisocitose e anisocariose. Dessa forma, obteve-se o diagnóstico preliminar de linfoma intestinal de células intermediárias.

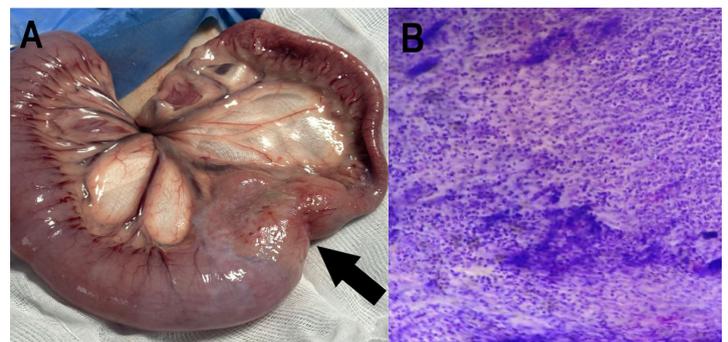
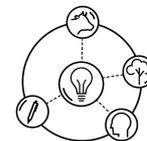


Figura 1: A - Alça intestinal comprometida (seta) em momento anterior a remoção e realização de enterectomia associada com biópsia transcirúrgica. B - Infiltração transmural intestinal com presença de linfócitos em manto, com expansão para a lâmina própria, em

XII Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente



vilosidades, submucosa, camada muscular e serosa, e tecido adiposo do mesentério. Fonte: Arquivo pessoal.

Diversas são as raças que apresentam predisposição para a ocorrência do linfoma. No presente relato, a raça do paciente está de acordo com o encontrado na literatura, que aponta grande prevalência de linfomas entre indivíduos da raça Golden Retriever^{2,3}. Os sinais clínicos apresentados em quadros de linfoma intestinal possuem caráter inespecífico e persistente. Muitas vezes é observada a ocorrência de vômitos, diarreia, hematoquezia, inapetência, prostração, perda de peso e algia abdominal⁵. Nessa perspectiva, nota-se que os dados relatados durante a anamnese e observados no exame físico do paciente correspondem ao esperado em um caso de linfoma intestinal.

A anemia arregenerativa por doença crônica consiste em um achado laboratorial apresentado pela grande maioria dos pacientes, podendo ser agravada pela perda de sangue através do trato gastrointestinal ou pela ocorrência de anemia hemolítica imunomediada em concomitância^{1,5}. A neutrofilia também é comumente observada, podendo ocorrer devido ao processo inflamatório gerado e/ou por estresse⁵. Dentre as alterações bioquímicas, a hipoalbuminemia e hipoproteinemia secundárias à perda intestinal ocorrem com maior frequência⁵.

Durante o percurso diagnóstico de um distúrbio gastrointestinal, a ultrassonografia abdominal consiste em uma técnica não invasiva que possibilita a avaliação do trato gastrointestinal no que diz respeito à espessura e aspecto das camadas da parede intestinal, motilidade e conteúdo luminal¹⁰. Além disso, permite a obtenção de informações sobre estruturas adjacentes ao órgão, sendo uma grande ferramenta no direcionamento do plano diagnóstico do caso¹⁰. À vista disso, a realização da ultrassonografia abdominal no relato descrito foi de suma importância para a mudança na conduta terapêutica previamente estabelecida, bem como para a determinação da necessidade de se realizar a enterectomia. A realização da biópsia também foi de grande relevância diagnóstica, visto que a confirmação final de linfoma só é obtida através de análises cito-histológicas¹.

As amostras intestinais coletadas também foram submetidas à técnica de imunohistoquímica, visando a imunofenotipagem do linfoma, a qual revelou intenso infiltrado de linfócitos promovendo invasão em lâmina própria e transmural, mostrando-se positivo para CD3 em mais de 95% das células. Além disso, raras células expressaram Granzima, PAX5 e MUM1, C-Kit e IBA1, e o marcador de proliferação Ki67 foi positivo em, aproximadamente, 30% das células neoplásicas. À vista disso, o perfil imuno-histoquímico e morfológico das amostras favoreceram o diagnóstico de linfoma intestinal transmural de células intermediárias de imunofenótipo T (possível transformação de baixo grau para alto grau).

A partir da imunofenotipagem, o linfoma canino pode ser classificado como de células T, de células B ou Nulo (nem de células B ou T) e essa classificação é determinada pela expressão de diferentes moléculas em sua superfície. Nesse sentido, as células B irão apresentar reação positiva para CD79a e CD20, enquanto as células T apresentam reação positiva para CD3. Quando não é observada a ocorrência de imunorreatividade positiva para ambos os anticorpos, classifica-se o linfoma como nulo¹¹. Apesar de atualmente o imunofenótipo não constituir um fator preditivo para o tratamento do linfoma na medicina veterinária, a sua obtenção se faz importante para que sejam estudados e entendidos aspectos quanto ao comportamento, resposta terapêutica e prognóstico da neoplasia¹¹.

Após a cirurgia, foi receitado dipirona (25 mg/kg, BID, por 4 dias), meloxicam (0,1 mg/kg, SID, por 2 dias), metronidazol (20 mg/kg, SID, por 2 dias) e omeprazol (1 mg/kg, SID, por 4 dias). O animal recebeu alimentação pastosa e suplementação de ômega 3 (um comprimido, SID) durante 15 dias após o procedimento.

No decorrer do acompanhamento pós-operatório do animal, notou-se a persistência da anemia, o que motivou a busca por outras possíveis causas que poderiam contribuir para a manutenção deste quadro. Nessa perspectiva, foi realizado RT-PCR (Reação de Transcriptase combinada com a Reação em Cadeia da Polimerase) para *Babesia spp.* e *Ehrlichia spp.*, que se apresentou positivo para ambos os agentes. Perante este resultado, o animal iniciou tratamento com doxiciclina (10 mg/kg, SID, por 15 dias) e imizol (5 mg/kg, com administração de segunda dose 15 dias depois). Após finalizado o tratamento para as hemoparasitoses,

aguarda-se o retorno do paciente para início do tratamento quimioterápico.

O linfoma corresponde a uma doença sistêmica, que exige uma abordagem terapêutica que abranja o organismo do animal como um todo. Além disso, trata-se de um tipo de neoplasia com grande taxa de recidivas. Dessa forma, a quimioterapia deve ser considerada mesmo em casos de linfomas extranodais de acometimento focal. Dentre os fármacos mais efetivos utilizados nos protocolos quimioterápicos de linfomas caninos estão a doxorubicina, L-asparaginase, vincristina, ciclofosfamida e prednisona. Com exceção da doxorubicina, os protocolos quimioterápicos com apenas um agente geralmente apresentam resultados inferiores àqueles que utilizam combinações de diferentes fármacos, apresentando períodos de remissão menores⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O linfoma intestinal canino é uma neoplasia maligna que causa distúrbios gastrointestinais graves e persistentes. Por apresentar sinais inespecíficos, a obtenção do diagnóstico final pode ser tardia, atrasando o início do tratamento e favorecendo uma rápida evolução do quadro clínico do paciente. A classificação histológica e imunofenotípica é fundamental para o estabelecimento do prognóstico do animal, bem como para auxiliar de forma mais assertiva a escolha do protocolo terapêutico. A enterectomia pode ser uma ótima alternativa para os casos em que a neoplasia é focal, com destaque para a importância da quimioterapia como terapia adjuvante devido à sua capacidade recidivante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ZANDVLIET, M. **Canine lymphoma: a review**. Veterinary Quarterly, v. 36, n. 2, p. 76-104, 2016.
- 2 - PASTOR, M. et al. **Genetic and Environmental Risk Indicators in Canine Non-Hodgkin's Lymphomas: Breed Associations and Geographic Distribution of 608 Cases Diagnosed throughout France over 1 Year**. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 23, p. 301-310, 2009.
- 3 - VILLAMIL, J. Armando et al. **Hormonal and Sex Impact on the Epidemiology of Canine Lymphoma**. Journal of Cancer Epidemiology, v. 2009, 2009.
- 4 - SOGAME, Naoko et al. **Intestinal lymphoma in dogs: 84 cases (1997-2012)**. Journal of the American Animal Hospital Association, Colorado, v. 252, n. 4, p. 440-447, fev. 2018.
- 5 - GIEGER, Tracy. **Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs**. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 41, n. 2, p. 419-432, 2011.
- 6 - SEELIG, Davis M. et al. **The Comparative Diagnostic Features of Canine and Human Lymphoma**. Veterinary Sciences, v. 3, ed. 2, n. 11, 2016.
- 7 - BENNETT, Peter et al. **Review of Canine Lymphoma Treated with Chemotherapy: Outcomes and Prognostic Factors**. Veterinary Sciences, v. 10, ed. 5, n. 342, 2023.
- 8 - PAULIN, Mathieu V. et al. **Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease**. BMC Veterinary Research, v. 14, n. 306, 2018.
- 9 - NEUWALD, Elisa Barp. **Aspectos epidemiológicos, laboratoriais e cardíacos do linfoma em cães**. Orientador: Félix Hilario Diaz González. 2013. 112 p. Tese (Doutor em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Veterinária, Porto Alegre, 2013.
- 10 - SIMEONI, Francesco et al. **Diagnostic Imaging of Gastrointestinal Tumours in Dogs and Cats: a review**. American Journal of Animal and Veterinary Sciences, v. 15, n. 2, p. 89-101, 2020.
- 11 - CAIRES, Carla Emanuelita Tertuliano. **Imunofenotipagem do linfoma canino pela técnica da imunocitoquímica (cell block)**. Orientador: Prof. Dr. Roberto Baracat de Araújo. 2018. 53 p. Dissertação (Mestre em Ciência Animal) - Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.