

# CARACTERIZAÇÃO LINFOCITÁRIA DE LINFOMAS EM CÃES

uma revisão de literatura

*Isabella Cabral Heerd*<sup>1</sup>

*Maria Julia Pereira Campos*<sup>2</sup>

*Cibele Leon*<sup>3</sup>

*Rafael Rovares*<sup>4</sup>

*Fernanda Jonck*<sup>5</sup>

*Larissa da Silva Joaquim*<sup>6</sup>

*Ana Paula de Medeiros Reginaldo*<sup>7</sup>

*Thaynan Vieira*<sup>8</sup>

**Resumo:** O linfoma é a multiplicação clonal de linfócitos cancerígenos nos tecidos linfoides. Em cães, a manifestação multicêntrica do tumor é desencadeada cerca de 75% de todos os casos. O sinal clínico é evidenciado pela pelas alterações causadas pela linfadenomegalia generalizada, durante o curso da enfermidade e pode haver comprometimento do fígado, da medula óssea e do baço. O diagnóstico permite o tratamento adequado e a caracterização linfocitária direciona o combate específico e eficaz. No entanto, as informações a cerca da caracterização linfocitária em cães necessitam de maiores esclarecimentos. Neste sentido, objetiva-se avaliar as informações sobre as especificações linfocitárias de linfomas de cães.

**Palavras-chave:** Linfócitos. Linfoma. Cães.

---

<sup>1</sup> Aluna do Curso de Medicina Veterinária.

<sup>2</sup> Professora colaboradora do curso de Medicina Veterinária.

<sup>3</sup> Professora colaboradora do curso de Medicina Veterinária.

<sup>4</sup> Professor colaborador do curso de Medicina Veterinária.

<sup>5</sup> Professora colaboradora do curso de Medicina Veterinária.

<sup>6</sup> Professora colaboradora do curso de Medicina Veterinária.

<sup>7</sup> Professora colaboradora do curso de Medicina Veterinária.

<sup>8</sup> Professora orientadora do curso de Medicina Veterinária.

## 1 INTRODUÇÃO

O linfoma é um tumor linfoide que se desenvolve em órgãos linfohematopoéticos sólidos, como os linfonodos, baço, fígado e agregados linfoides associados às mucosas (Figuera *et al.*, 2006). Também chamado de linfossarcoma, é caracterizado pela multiplicação desordenada de células oriundas do tecido linfoide (Figuera, 2002). Os linfomas correspondem a aproximadamente 7 a 24% de todas as neoplasias em cães e a 83% das desordens tumorais de origem hematopoiética (Vail e Young, 2007).

Em cães, a manifestação multicêntrica do tumor é desencadeada cerca de 75% de todos os casos. O sinal clínico mais evidente neste tipo de manifestação é a linfadenomegalia generalizada, durante o curso da enfermidade, pode haver comprometimento do fígado, da medula óssea e do baço, manifestando-se através de sintomas como anorexia, letargia e perda de peso. No entanto, em muitos casos, a condição pode se apresentar de forma assintomática. (Ponce *et al.*, 2010; Nelson e Couto, 2015).

Estima-se que a incidência crescente de linfoma seja a cerca de 110 casos para cada 100 mil cães (Rodaski; Piekarz, 2008). O linfoma ocorre com maior frequência em animais de meia-idade ou idosos, sem predileção por sexo. Entretanto, há discussões sobre a possível predisposição racial para esse tipo de neoplasia, como raças de médio ou grande porte, como Golden Retriever, Cocker Spaniel e Rottweiler (Moulton e Harvey, 1990; Couto, 2010).

Devido ao fato de as células perderem a habilidade de supressão contra as doenças autoimunes, conseqüentemente acaba ocorrendo a eliminação imunomediada das células, proporcionando o desenvolvimento de citopenias (Proença, 2009). Beraldo *et al.* (2020) Relata que 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.

O diagnóstico deve ser realizado inicialmente por meio de um exame clínico do animal, que envolve a palpação, permitindo a identificação de possíveis organomegalias (Ribeiro *et al.*, 2015). Em razão da manifestação

sistêmica do linfoma, a quimioterapia se torna o principal método de tratamento, pois a combinação de medicamentos permite alcançar a remissão completa (RC) dos sinais clínicos de maneira mais eficaz (Macewen; Young, 1996). Entretanto, nos últimos 40 anos, diversos protocolos de quimioterapia, tanto com agentes únicos quanto com múltiplos agentes, foram estudados; contudo, ainda não foi encontrado um protocolo ideal que combine eficácia, toxicidade e custo. (Thamm, 2019).

O presente estudo tem por objetivo avaliar as alterações morfológicas e quantitativas de linfócitos no hemograma de cães com linfoma.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 LINFOMA E CARACTERIZAÇÃO LINFOCITÁRIA**

O linfoma é descrito por uma multiplicação clonal de linfócitos cancerígenos nos tecidos linfoides, incluindo a medula óssea, o baço e os linfonodos (Vieira, 2013). Nos cães, existem várias divisões e tipos histológicos que se originam das diferentes etapas do desenvolvimento dos linfócitos B e T (Kimura, 2012).

O linfoma ainda possui uma etiologia desconhecida, porém afirma-se ser multifatorial e vem sendo associada a exposição de agentes químicos carcinogênicos, fatores genéticos e imunodeficiências (Calazans *et al.*, 2016; Vail *et al.*, 2020). A classificação dos linfomas é feita com base na localização anatômica, critérios histológicos e características imunofenotípicas. As formas anatômicas são multicêntricas, gastrointestinais, mediastinais, cutâneas e extranodais em ordem de prevalência (Silva *et al.*, 2023).

A classificação dos linfomas caninos é frequentemente feita com base em várias características, incluindo aspectos anatômicos, histológicos, citológicos e imunofenotípicos. Esses linfomas dividem semelhanças com os linfomas não-Hodgkin (Greenlee *et al.*, 1990; Teske, 1994). Eles podem ser categorizados de acordo com a origem celular em linfomas de células B e T, sendo os linfomas de células T associados a um prognóstico menos favorável (Silva; Sequeira, 2016).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

Segundo Cápua *et al.* (2011), o linfoma é uma neoplasia frequentemente observada em cães, apresentando maior incidência em animais mais velhos e uma ocorrência reduzida em cães jovens. Em cães mais velhos, a taxa de ocorrência pode atingir 84 a cada 100.000 animais, enquanto entre os cães com menos de um ano de idade, esse número reduz para 1,5 a cada 100.000 (Silva e Sequeira, 2016).

## 2.3. FISIOPATOLOGIA

A doença caracteriza-se por uma linfadenomegalia generalizada e principalmente anemia, além de infiltração hepatoesplênica, podendo envolver o tecido pulmonar com infiltração difusa. Além disso, o paciente pode apresentar edema, desconforto, apatia, febre, hiporexia e anorexia (Lima *et al.*, 2021). O linfoma pode ser classificado, com relação à sua posição anatômica, como multicêntrico, alimentar, mediastínico e extranodal, tratando-se de linfoma multicêntrico em 80% dos casos nos cães (Beraldo *et al.*, 2020).

O linfoma é denominado como tumor secretor de imunoglobulinas, as quais são chamadas de paraproteínas (Figuera *et al.*, 2002). Quando produzidas em quantidades elevadas influenciam na função plaquetária, provocando trombocitopatias, e a diátese hemorrágica é provocada devido a inibição de alguns fatores de coagulação. Clinicamente podem ocorrer epistaxe, sangramento gengival e gastrointestinal. As paraproteínas em excesso tornam o sangue mais viscoso e causam a chamada síndrome da hiperviscosidade, que promove distúrbios neurológicos, cardíacos e renais.

A anemia pode se manifestar relacionada à trombocitopenia e à leucopenia, durante a proliferação neoplásica, possivelmente em razão de as células perderem a capacidade de supressão contra as doenças autoimunes, colaborando dessa forma para a destruição imunomediada das células, facilitando o crescimento de citopenias (Proença, 2009).

## 2.4 DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

A imunofenotipagem é uma ferramenta crucial para o diagnóstico e prognóstico de linfomas não-Hodgkin. Para cães, utilizam-se as mesmas classificações aplicadas aos linfomas não-Hodgkin em humanos, que incluem as classificações Kiel (Lennert; Feller, 1992), Real (Harris *et al.*, 1994) e Who (Jaffe *et al.*, 2001). O Sistema Kiel se fundamenta na morfologia e composição celular, incluindo categorias como centrolástica, centrocítica, imunoblástica, linfoblástica, plasmocitária e linfocitária, bem como no padrão histológico de crescimento (folicular ou difuso) e na imunofenotipagem das células (B e T). Este sistema divide os linfomas em dois grupos principais: os de baixo grau, que consistem predominantemente em células pequenas, e os de alto grau, que apresentam maior proporção de células médias ou grandes (Lennert; Feller, 1992). Além disso, os linfomas são subdivididos em dois subgrupos com base na imunofenotipagem (B e T) (Valli *et al.*, 2002).

Em 1994, o International Lymphoma Study Group apresentou a revisão da classificação europeia-americana das neoplasias linfóides (Real) (Harris *et al.*, 1994). Esta nova classificação é mais abrangente e considera características imunológicas, alterações genéticas e aspectos clínicos dos tumores. Essa abordagem foi adotada, com algumas modificações, pela Organização Mundial da Saúde, que a introduziu como Classificação da OMS de Tumores dos Tecidos Hematopoiéticos e Linfóides em 2001 e 2008 (Good; Gascoyne, 2008). A classificação Real-Who mantém a morfologia como critério principal (Valli, 2007). Em 2002, foi divulgada a Classificação Histológica de Tumores Hematopoiéticos de Animais Domésticos, que se baseia na classificação da OMS, facilitando a comunicação entre patologistas humanos e veterinários, tanto para fins diagnósticos quanto de pesquisa (Valli *et al.*, 2002). Nesses sistemas, a maioria dos tumores é classificada como de alto ou baixo grau de malignidade. Os linfomas de baixo grau são formados por células pequenas com baixo índice mitótico, geralmente progredindo lentamente e sendo menos responsivos à quimioterapia em comparação com os linfomas de alto grau, mas associados a um maior tempo de sobrevida. Por outro lado, os linfomas de alto grau apresentam um índice mitótico elevado, progredindo rapidamente e podendo levar à morte do animal se não receber tratamento, embora respondam bem à quimioterapia. No entanto, devido à sua alta taxa de mutação, esses linfomas podem desenvolver resistência rapidamente,

favorecendo a sobrevivência de células com alto índice mitótico (Oliveira, 2014; Messick, 2009).

Segundo Oliveira (2014) e De Capuá *et al.* (2011), diversas anormalidades hematológicas podem ser observadas em pacientes com linfoma, embora apresentem grande variabilidade. A alteração mais frequente é a anemia, que na maioria dos casos é normocítica normocrômica e não regenerativa. No entanto, o perfil hematológico pode permanecer normal. Quando há comprometimento da medula óssea, observam-se alterações como trombocitopenia, neutropenia, linfocitose, além da presença de precursores de linfócitos imaturos e linfócitos atípicos. Diante da suspeita de linfoma, é crucial realizar um acompanhamento hematológico desses animais, tanto para estabelecer um registro inicial que possibilite comparações futuras quanto para ajudar no estadiamento da doença. De acordo com a pesquisa de De Capuá *et al.* (2011), a presença de anemia no momento do diagnóstico do linfoma está associada a um menor tempo de sobrevida dos cães.

## 2.5 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

A quimioterapia é a modalidade terapêutica mais comum para o linfoma multicêntrico canino, uma vez que se trata de uma doença sistêmica. Embora a taxa de cura seja baixa, a sobrevida dos animais submetidos ao tratamento varia entre 12 a 16 meses, com 25% dos casos conseguindo sobreviver por até dois anos após o diagnóstico (Couto, 2015). É importante ressaltar que, segundo Sánchez *et al.* (2019), os animais que não recebem tratamento podem falecer em apenas duas semanas.

A remissão da doença é considerada completa quando há uma redução de 100% das alterações inicialmente detectadas. A remissão parcial é identificada quando há uma redução entre 50% e 100% das alterações. A doença é classificada como estável quando a redução é inferior a 50% ou quando não se observam novas lesões neoplásicas. Por outro lado, a doença progressiva é caracterizada pelo surgimento de novas lesões neoplásicas ou pelo aumento das alterações iniciais em 25%. Apesar dessas classificações, médicos veterinários oncologistas afirmam que a abordagem paliativa é mais importante do que a busca pela cura (Proença, 2009).

Vários fatores influenciam o prognóstico em cães com linfoma, incluindo a idade, sendo que alguns veterinários acreditam que a juventude pode impactar negativamente o prognóstico. A classificação histológica também desempenha um papel, com linfomas de baixo grau tendendo a ter um prognóstico mais favorável, enquanto linfomas do tipo T são associados a um pior prognóstico. A imunofenotipagem mostra que as taxas de sobrevivência estão mais relacionadas ao imunofenótipo das células B. Além disso, a exposição a esteroides tem efeitos adversos sobre a sobrevivência dos animais e sobre o sucesso na remissão do tumor, pois pode induzir resistência a outros agentes quimioterápicos utilizados nos protocolos de tratamento do linfoma (Dhaliwal; Kitchell; Messick, 2003).

Atualmente, os principais medicamentos quimioterápicos utilizados no tratamento do linfoma incluem doxorrubicina, L-asparaginase, vincristina, ciclofosfamida e prednisona ou prednisolona. Além destes, existem outros fármacos que também apresentam eficácia, mas são considerados de segunda linha, como vimblastina, actinomicina-D, mitoxantrona, clorambucil, metotrexato, citosina arabinosídeo e lomustina (Vail; Young, 2007; Pereira, 2012; Neuwald, 2013).

A doxorrubicina é frequentemente escolhida quando o responsável pelo animal prefere a simplicidade de um tratamento com apenas um fármaco, mesmo que isso possa resultar em uma expectativa de vida um pouco menor para o animal. A taxa de remissão completa varia entre 70% e 85%, com uma expectativa de sobrevivência média de oito a dez meses.

Em relação aos protocolos de quimioterapia com múltiplos fármacos, é essencial que os medicamentos escolhidos sejam eficazes isoladamente não compartilhem mecanismos de resistência e, idealmente, não apresentem toxicidades semelhantes (Pereira, 2012; Couto, 2015<sup>a</sup>).

A quimioterapia tradicional pode levar a uma remissão completa (RC) em 60% a 90% dos cães, com uma expectativa médica de sobrevivência que varia de seis a 12 meses, dependendo do esquema terapêutico adotado (Vail; Young, 2007). O protocolo de Madison-Wisconsin, que combina os medicamentos L-asparaginase, vincristina, prednisona, ciclofosfamida e doxorrubicina ganhou destaque no tratamento do linfoma em cães, sendo considerado eficaz na

promoção de remissões mais prolongadas e tempos de sobrevivência mais longos (Morrison, 2005).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A caracterização linfocitária de linfomas em cães é fundamental para um diagnóstico preciso e para a escolha do tratamento adequado. A análise das células linfocitárias, incluindo a morfologia e a imunofenotipagem, permite distinguir entre diferentes subtipos de linfoma, como linfoma de células T ou B. Essa diferenciação é crucial, pois cada subtipo pode apresentar variações no comportamento clínico e na resposta terapêutica. Além disso, a identificação de marcadores específicos pode ajudar no prognóstico e no monitoramento da doença. O conhecimento aprofundado da caracterização linfocitária contribui significativamente para o manejo eficaz dos linfomas em cães, promovendo melhores resultados clínicos e qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

BERALDO, Mariana Ramos Andrade; VARZIM, Fernanda L. S. B; PULZ, Lídia Hildebrand. Linfoma multicêntrico canino: uma sinopse sobre os aspectos clinicopatológicos e alterações laboratoriais. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n. 2, 2020. Doi 10.36440/recmvz.v18i2.38066

CANDREVA, G.; THUT, F.; BLAIT, R. **Linfoma multicêntrico canino**: relato de caso. Disponível em: <https://repositorio.uniso.br/entities/publication/62432a2a-2528-4205-9391-9751414a4f79>. Acesso em: 20 jun. 2024.

GAUTHIER, M. J. *et al.* The immunophenotype of peripheral blood lymphocytes in clinically healthy dogs and dogs with lymphoma in remission. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 19, n. 2, p. 193–199, 1 mar. 2005.

KELLER, R. L. *et al.* Detection of neoplastic lymphocytes in peripheral blood of dogs with lymphoma by polymerase chain reaction for antigen receptor gene rearrangement. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 33, n. 3, p. 145–149, set. 2004.

KOL, A. *et al.* B-cell lymphoma with plasmacytoid differentiation, atypical cytoplasmic inclusions, and secondary leukemia in a dog. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 42, n. 1, p. 40–46, 3 dez. 2012.



MENEZES, Andressa; FERREIRA, Talyta; COELHO, YANI. Linfoma canino: revisão de literatura. 2022. 10.51161/convesp/6307.

O'CONNOR, C. M. *et al.* Adoptive T-cell therapy improves treatment of canine non-Hodgkin lymphoma post chemotherapy. **Scientific Reports**, v. 2, n. 1, 13 fev. 2012.

SILVA, M. C. *et al.* Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 5, p. 215–220, maio 2007.

VINICIOS, M.; ACSA, Otto Luxinger. Linfoma multicêntrico em cão: relato de caso. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 2, p. 1290–1302, 28 fev. 2023.