



LINFOMA CUT NEO NÃO EPITELIOTRÓPICO DE IMUNOFENÓTIPO T/NK EM CÃO: RELATO DE CASO

NON-EPITELIOTROPIC CUTANEOUS LYMPHOMA OF T/NK IMMUNOPHENOTYPE IN A DOG: CASE REPORT

Eduarda Cristina Pereira Severino¹

Matheus Alejandro Lopera Furlan²

Luciana Wanderley Myrrha³

INTRODUÇÃO: O linfoma é uma das condições neoplásicas mais comuns em cães, geralmente originando-se nos órgãos linfoides, como linfonodos, baço e medula óssea, embora possa ocorrer em outras partes do corpo. Pode ser classificado anatomicamente com base em sua localização primária, incluindo formas multicêntricas, mediastínicas, alimentares e cutâneas. O linfoma cutâneo (LC), emerge como uma variante incomum dentro do espectro do linfoma canino, sendo subdividido histologicamente em duas categorias distintas: linfoma cutâneo epiteliotrópico (LCE), caracterizado pela presença de linfócitos neoplásicos na epiderme, folículos pilosos e glândulas sudoríparas apócrinas e sebáceas, e o linfoma cutâneo não epiteliotrópico (LCNE), nos quais os linfócitos não apresentam afinidade por epitélio. O LCNE, em contrapartida, ainda carece de uma caracterização precisa, representando um grupo heterogêneo de manifestações ainda não plenamente compreendidas, o que torna seu diagnóstico desafiador (Azuma et al., 2021; Mazaro et al, 2023). A ocorrência do LCNE em cães tem sido associada à inflamação crônica da pele, possivelmente desencadeada pela ativação e proliferação contínua de linfócitos, resultado do contato com antígenos ambientais ou de anormalidades na função das células de Langerhans. Essa proliferação persistente desses linfócitos ativados pode ser um precursor para o desenvolvimento do LC (Mazaro et al., 2023). A caracterização histológica do LCNE revela uma infiltração difusa de linfócitos T ou B na derme e camada subcutânea da pele, manifestando-se em nódulos cutâneos firmes, frequentemente ulcerados e não pruriginosos, indicando uma rápida progressão da doença

¹ Discente do curso de Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, MG.

² Médico Veterinário do Programa de Aprimoramento Profissional do Centro Veterinário Praça da Liberdade, da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais Unidade Praça da Liberdade, MG.

³ Docente de Clínica e Doenças de Cães e Gatos do Curso de Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais nas unidades Betim e Praça da Liberdade, MG.

(Mazaro et al, 2023). Para um diagnóstico preciso do LC, é crucial realizar citologia através de Punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF) e/ou biópsias para exames histopatológicos. Para uma melhor compreensão do comportamento tumoral, recomenda-se a utilização de técnicas moleculares para definir o imunofenótipo (Gonçalves et al., 2018 & Andrade et al., 2008). Os tratamentos para o LC variam de acordo com o estágio e apresentação clínica, podendo incluir cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, sendo esta última preferida devido à natureza sistêmica da doença (Horta, 2020). Russo & Alezandrino (2018) mencionaram a eletroquimioterapia como uma técnica eficaz para remissão completa das lesões de LC. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é relatar um caso de LCNE imunofenótipo T/NK em um canino. **MATERIAL E MÉTODOS:** Um cão macho de 12 anos e dois meses, raça Bichon frisé, castrado, de aproximados cinco kg, foi atendido com nódulos cutâneos disseminados em toda a extensão do corpo do animal, todos com o mesmo aspecto, de até 0,5 cm, coloração avermelhada, macio, subcutâneo, firme a palpação, indolor e sem prurido. Os sinais clínicos haviam iniciado há aproximadamente um mês, após procedimento de profilaxia dental. O animal estava prostrado e com hiporexia e os demais sistemas não apresentavam alterações dignas de nota. Diante do referido histórico, foi realizada citologia de diversos nódulos do corpo através de PAAF. O exame citológico revelou um quadro sugestivo de neoplasia de células redondas, levando à suspeita de linfoma. Dessa forma, para melhor avaliação da suspeita, foram solicitados exames pré-cirúrgicos, exérese de nódulo para análise histopatológica e imuno-histoquímica. Após a realização da biópsia incisional, o paciente apresentou piora clínica com um quadro de prostração, inapetência, vômito e dificuldade de locomoção. Dessa maneira, permaneceu internado durante nove dias sob cuidados intensivos. Ao exame histopatológico, foi observada uma proliferação de células neoplásicas na derme, sem encapsulamento, organização sólida, com células pleomórficas, citoplasma basofílico, núcleos robustos e múltiplos nucléolos proeminentes. Anisocitose, anisocariose, cariomegalia e 63 mitoses atípicas foram identificadas. A coloração de azul de toluidina revelou raros mastócitos na derme adjacente e entre as células neoplásicas. Dessa forma, foi estabelecido o diagnóstico de neoplasia de células redondas. Para conclusão diagnóstica, foi solicitada a imuno-histoquímica para imunofenotipagem da proliferação de células redondas. Ao exame de imuno-histoquímica, as células neoplásicas imunoexpressaram CD3 e Granzima B. Assim, o perfil imuno-histoquímico e morfológico favoreceram o diagnóstico de linfoma cutâneo não epiteliotrópico de imunofenótipo T/NK. Durante a internação foram realizados dois hemogramas, nos quais foram observados trombocitopenia de 173.000 e de 115.000 (valor referência de 175 a 500 x10³/mm³) com quatro dias de intervalo entre eles. Foi realizada uma

sessão de quimioterapia em dose máxima tolerada com lomustina 70 mg/m² ainda com o animal na internação. No nono dia de internação, o cão apresentou hipotensão, e, mesmo com infusão contínua de norepinefrina e dobutamina, o paciente sofreu uma parada cardiorrespiratória e foi a óbito. **RESULTADOS e DISCUSSÃO:** Os LCNE são mais frequentes em animais com idade entre 6 e 12 anos (Nelson & Couto, 2015), corroborando com a idade do animal do presente relato, e não apresentam predileção sexual aparente (Ribeiro et al., 2015). Entre as raças mais comumente afetadas, destacam-se as de porte grande ou médio, tais como Boxer, Basset Hound, Rottweiler, Cocker Spaniel, São Bernardo, Golden Retriever, entre outras (Mazaro et al., 2023; Nelson & Couto, 2015). A característica aguda do quadro observado no presente caso coincide com o relato de Gonçalves et al. (2018), no qual os sintomas também apresentaram evolução rápida com progressão em 30 dias. Ademais, destaca-se a complexidade do diagnóstico, pois tanto os exames citológicos quanto os histopatológicos apontaram a presença de uma neoplasia de células redondas, sendo necessário exames adicionais para conclusão diagnóstica. É importante ressaltar que existe uma ampla variedade de tumores que manifestam essa característica morfológica, incluindo mastocitomas, histiocitomas, plasmocitomas e o tumor venéreo transmissível (Ribeiro et al., 2015). A realização da profilaxia oral pode estar relacionada à evolução dos sinais clínicos observados no paciente. Os anestésicos e analgésicos utilizados podem influenciar a recorrência do câncer ao modular o sistema imunológico e inflamatório, bem como a angiogênese (Brogi & Forfori, 2022). Conforme Faroni et al. (2021), sugere-se que anestésicos voláteis, como sevoflurano e isoflurano, possam promover a disseminação de células neoplásicas aumentando a angiogênese via fator-1 α induzível por hipóxia. Além disso, outros fatores, como a cirurgia e o estresse perioperatório, podem contribuir para um estado imunossupressor, facilitando a progressão da neoplasia (Brogi & Forfori, 2022). O LCNE pode originar-se de linfócitos T, linfócitos B ou células nulas (natural killer-células NK), porém não exibe epiteliotropismo e envolve a derme e/ou tecido subcutâneo (Mazaro et al., 2023). De acordo com Mazaro et al. (2023), em cães com múltiplas lesões cutâneas nodulares ou placoides, predominantemente no tronco e membros, é mais provável que o diagnóstico histopatológico seja consistente com linfoma de grandes células T, o que coincide com o caso relatado. Azuma et al. (2021) observaram que os 46 cães em seu estudo tinham linfomas cutâneos T (positivos para CD3), o que corresponde aos achados da imuno-histoquímica no paciente. O estudo em questão evidenciou que cães diagnosticados com Linfoma Cutâneo Canino de Células T (LCCT) epiteliotrópico apresentaram um tempo significativamente mais curto de sobrevida global em comparação com aqueles

diagnosticados com LCCT não epiteliotrópico. No que concerne ao LCNE, há escassos relatos sobre o prognóstico da enfermidade. Entretanto, estima-se que a média de sobrevida no Linfoma Canino Inflamatório Não Epiteliotrópico, um subtipo do LCNE, seja de aproximadamente 9 meses. Ademais, ainda não há relatos sobre a diferença de prognóstico entre os subtipos histopatológicos do LCNE (Azuma et al., 2021). Segundo estudo conduzido por Azuma et al. (2021), a presença da marcação para CD20 em células de linfoma cutâneo canino, embora sua razão não esteja clara, pode indicar uma conversão maligna das células e um potencial aumentado para rápida progressão do ciclo celular, similar ao que é observado em humanos. Essa expressão de CD20 reflete a natureza aberrante das células T e pode estar relacionada a um prognóstico mais desfavorável em cães, como em humanos. A presença de linfócitos neoplásicos no sangue periférico e trombocitopenia estão significativamente associadas a uma sobrevida mais curta em cães (Azuma et al., 2021). A trombocitopenia encontrada no paciente deste relato pode ter sido causada pela infiltração de linfócitos neoplásicos na medula óssea, aumento do consumo de plaquetas devido à trombose ou destruição por trombocitopenia imunomediada secundária, contribuindo para uma sobrevida mais curta neste paciente (Ribeiro et al., 2015). No âmbito do tratamento do linfoma cutâneo canino, a lomustina tem sido uma opção terapêutica recorrente. Observou-se que a duração média da resposta em cães diagnosticados com linfoma cutâneo canino de células T epiteliotrópico e tratados com lomustina foi de 94 a 106 dias (Azuma et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS: Os linfomas cutâneos caninos podem estar relacionados a difícil diagnóstico e ressalta-se a relevância dos exames complementares, tais como citologia, histopatologia e imuno histoquímica, para estabelecer um diagnóstico confiável. Esses procedimentos permitem ao médico veterinário tomar decisões terapêuticas apropriadas. Além disso, é importante enfatizar a inclusão do linfoma como um diagnóstico diferencial para lesões nodulares e ulcerativas na pele, bem como na avaliação histológica de tumores de células redondas. Destaca-se, ainda, a importância das consultas de rotina para facilitar o diagnóstico precoce, o estadiamento adequado e, conseqüentemente, proporcionar uma melhor sobrevida ao paciente.

Palavras-chave: Dermatopatologia; Doença linfoproliferativa; Derme; Neoplasia, Canino.

Keywords: Dermatopathology; Lymphoproliferative disease; Dermis; Neoplasia, Canine.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, M. B. *et al.* Parâmetros hematológicos em um canino com linfoma cutâneo submetido à terapêutica antineoplásica: relato de caso. **Medicina Veterinária, Recife**, v.2, n.3, p.37-41, jul-set, 2008.
- AZUMA, K. *et al.* Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. **Vet Comp Oncol.** 2022
- BROGI, E. & FORFORI, F. Anesthesia and cancer recurrence: an overview. **J Anesth Analg Crit Care.** 2022 Jul 20;2(1):33.
- FARONI E., *et al.* Sleeping Beauty: Anesthesia May Promote Relapse in Dogs With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Complete Remission After Chemo-Immunotherapy. **Front Vet Sci.** 2021 Nov
- GONÇALVES1, S. R. F. *et al.* Linfoma cutâneo não-epiteliotrópico em cão: Relato de Caso. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, Recife, v.12, n.1 (jan-mar), p.22-27, 2018.
- HORTA, G. F. Linfoma canino: Revisão. **PUBVET.** v.14, n.8, a632, p.1-4, Ago., 2020.
- MAZARO, R. D. *et al.* Epidemiological, anatomopathological, and immunophenotypical aspects of cutaneous lymphomas in dogs. **Pesq. Vet. Bras.** 43:e07124, 2023 .
- NELSON, R. W & COUTO, C. G. Medicina interna de pequenos animais. 5ª ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2015. p. 890-894.
- RIBEIRO, R. C. S. *et al.* Linfoma canino: revisão de literatura. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, Recife, v.9, n.1-4, p.10-19, 2015.
- RUSSO, C & ALEXANDRINO, M. Eletroquimioterapia no linfoma cutâneo epiteliotrópico em cães: relato de três casos. **Anais do Onco in rio**, fortaleza, 2018.