

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

BRUNNA MATIAS DA SILVA SOUZA
ELIZANDRA AQUINO DA SILVA
JOSINETE VIEIRA DE SOUZA

**LINFOMA CUTÂNEO EM CÃES:
UMA REVISÃO**

RECIFE/2023

BRUNNA MATIAS DA SILVA SOUZA
ELIZANDRA AQUINO DA SILVA
JOSINETE VIEIRA DE SOUZA

**LINFOMA CUTÂNEO EM CÃES:
UMA REVISÃO**

Monografia apresentada ao Centro
Universitário Brasileiro – UNIBRA, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária.

Professor(a) Orientador(a): Dra. Vanessa
Carla Lima da Silva

RECIFE/2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S719l Souza, Brunna Matias da Silva.
Linfoma cutâneo em cães: uma revisão/ Brunna Matias da Silva Souza;
Elizandra Aquino da Silva; Josinete Vieira de Souza. - Recife: O Autor,
2023.
20 p.

Orientador(a): Dra. Vanessa Carla Lima da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. Bacharelado em Medicina Veterinária, 2023.

Inclui Referências.

1. Linfomas de pele. 2. Neoplasia linfóide. 3. Tumores cutâneos. I.
Silva, Elizandra Aquino da. II. Souza, Josinete Vieira de. III. Centro
Universitário Brasileiro. - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 619

*Dedicamos este trabalho
a Deus.*

AGRADECIMENTOS

Agradecemos em primeiro lugar a Deus e depois aos nossos pais por terem nos auxiliado, incentivado e apoiado para que chegássemos até aqui, foram muitas tribulações, mas com fé em Deus conseguimos.

Obrigada a todos por acreditarem em nós, sem vocês não teríamos conseguido, somos abençoadas por tê-los em nossas vidas. Amamos vocês.

“Explicar toda a natureza é uma tarefa difícil demais para qualquer homem ou para qualquer época. É muito melhor fazer um pouco e com certeza e deixar o resto para outros que vêm depois de você”.

(Isaac Newton)

LINFOMA CUTÂNEO EM CÃES: UMA REVISÃO

Bruna Matias da Silva Souza¹

Elizandra Aquino da Silva¹

Josinete Vieira de Souza¹

Vanessa Carla Lima da Silva²

Resumo: Linfomas cutâneos são neoplasias incomuns em cães, caracteriza-se pela proliferação clonal de linfócitos atípicos na pele. É classificado em epiteliotrópico e não-epiteliotrópico, baseado no tropismo das células neoplásicas pelo epitélio. O diagnóstico de linfoma é realizado através da avaliação da morfologia (citologia ou histologia), a determinação do imunofenótipo (utilizando citometria de fluxo ou imunohistoquímica). O tratamento do linfoma cutâneo é desafiador, com respostas variáveis aos medicamentos. Várias abordagens terapêuticas, incluindo cirurgia e radioterapia, foram empregadas no tratamento, mas a quimioterapia é atualmente considerada a opção mais promissora. Embora o linfoma cutâneo responda bem à quimioterapia, a duração da resposta é limitada, o que resulta em um prognóstico desafiador. O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca do linfoma cutâneo e destacar a etiologia, patogenia, sinais clínicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença.

Palavras-chave: Linfomas de pele; Neoplasia linfóide; Tumores cutâneos.

¹Alunos do Curso de Bacharel em Medicina Veterinária da UNIBRA

²Professora da UNIBRA. Dra. em Ciência Veterinária. E-mail: vcls_vet@hotmail.com

CUTANEOUS LYMPHOMA IN DOGS: A REVIEW

Abstract: Cutaneous lymphomas are uncommon neoplasms in dogs, characterized by the clonal proliferation of atypical lymphocytes in the skin. It is classified into epitheliotropic and non-epitheliotropic, based on the tropism of neoplastic cells for the epithelium. The diagnosis of lymphoma is carried out through the evaluation of morphology (cytology or histology), determination of the immunophenotype (using flow cytometry or immunohistochemistry). Treatment of cutaneous lymphoma is challenging, with variable responses to medications. Several therapeutic approaches, including surgery and radiotherapy, have been employed in treatment, but chemotherapy is currently considered the most promising option. Although cutaneous lymphoma responds well to chemotherapy, the duration of response is limited, resulting in a challenging prognosis. The present study aims to carry out a literature review on cutaneous lymphoma, and highlight the etiology, pathogenesis, clinical signs, diagnosis, treatment and prognosis of the disease.

Keywords: Skin lymphomas; Lymphoid neoplasm; Skin tumors.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	METODOLOGIA	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1	Linfoma canino	13
3.1.1	Classificação	13
3.2	Linfoma cutâneo em cães	13
3.3	Etiologia e patogenia	14
3.4	Epidemiologia	14
3.5	Sinais clínicos	15
3.6	Diagnóstico	19
3.6.1	Citologia	19
3.6.2	Histopatologia	21
3.6.3	Imunofenotipagem	23
3.7	Exames complementares	24
3.8	Diagnóstico diferencial	24
3.9	Tratamento	25
3.10	Prognóstico	27
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

A pele serve como a primeira linha de defesa do corpo, agindo como uma barreira protetora contra microrganismos e substâncias prejudiciais do ambiente externo. Ela é composta por duas partes, sendo um epitélio superficial constituído por tecido escamoso estratificado e queratinizado (epiderme) e uma camada fibroelástica densamente agrupadas (derme) que estão sobre um estrato de tecido conjuntivo frouxo entremeado por tecido adiposo (tela subcutânea). A epiderme é contínua com as membranas mucosas nas junções mucocutâneas, sendo diferenciada da mucosa pela presença de pelos e de glândulas sebáceas e sudoríparas (REESE, 2016).

Os linfomas são neoplasias comuns na espécie canina, com prevalência estimada em aproximadamente 100 casos a cada 100.000 cães. Há diferentes estudos sobre as várias apresentações clínicas e subtipos morfológicos, sendo classificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em diferentes subtipos, quanto à histopatologia e imuno-histoquímica, conforme a origem celular em neoplasias de células B, T ou NK. As apresentações clínicas mais comuns incluem o linfoma multicêntrico, mediastinal, abdominal e extranodal (cutâneo). O prognóstico pode variar de acordo com o tipo de linfoma e sua apresentação clínica (MONTANER-ANGOITI; MARÍN-GARCÍA; LLOBAT, 2023).

O linfoma cutâneo é uma neoplasia em que há invasão de linfócitos malignos que podem ocorrer na epiderme, derme, anexos cutâneos, junções mucocutâneas ou mucosa oral. É considerado uma doença rara e sua etiologia e os meios patogênicos ainda são desconhecidos. (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022). A classificação é baseada de acordo com o tropismo das células neoplásicas pelo epitélio, sendo classificado em linfomas cutâneos epiteliotrópicos e não epiteliotrópicos (GIULIANO, 2021).

O diagnóstico de linfoma é realizado através da avaliação da morfologia e da determinação do imunofenótipo. A análise histológica ou citológica compreende a avaliação das características das células e núcleos, juntamente com a observação da organização histológica e dos padrões de crescimento dos linfomas (VALLI; BIENZLE; MEUTEN, 2017).

Os cães com linfoma cutâneo podem representar um desafio clínico para o Médico Veterinário, porque as lesões cutâneas se assemelham a diversas dermatoses crônicas e isso pode retardar o diagnóstico e tratamento. As lesões dermatológicas são frequentes nos animais e na maioria das vezes podem ser tratadas de forma

inapropriada por falha no diagnóstico. É uma neoplasia de difícil tratamento, tendo frequentemente variáveis respostas ao protocolo terapêutico, muitas vezes frustrantes (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022). Com isso, objetivou-se realizar uma revisão de literatura acerca do linfoma cutâneo, que é uma neoplasia incomum em cães e destacar a etiologia, patogenia, sinais clínicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura narrativa, de caráter descritivo (SILVA, 2014). As buscas foram realizadas entre agosto e outubro de 2023 nas seguintes bases de dados: Scientific Eleteronic Library Online (SCIELO), US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Google Acadêmico e livros, utilizando os descritores neoplasia linfóide, linfoma em cães e tumores de células redondas. Como critério de elegibilidade foram considerados trabalhos completos disponíveis na base de dados indexados entre os anos 2016 e 2023, em português ou inglês e estudos que abordem relatos de casos clínicos sobre linfoma cutâneo em cães. Como critério de exclusão, foram considerados inelegíveis estudos que não abordavam a temática proposta.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 LINFOMA CANINO

Linfomas são neoplasias identificadas pela propagação maligna dos linfócitos proveniente de órgãos linfoides primários (timo e medula óssea) e órgãos linfoides secundários (linfonodos, baço, fígado), porém, é capaz de ocorrer em diferentes tecidos do organismo (CALAZANS; DALECK; DE NARDI, 2016).

3.1.1 Classificação

Nos cães, comumente, o linfoma se expressa como o linfoma não Hodgkinsímiles em humanos, em conduta terapêutica, manifestação clínica e compostos moleculares. São divididos em linfomas de células B, células T ou NK (GRANDI; BARRA, 2019).

A classificação é conforme a localização anatômica, o estadiamento clínico, o fenótipo microscópico (histopatológico ou citopatológico) e o imunofenótipo. Na medicina veterinária a classificação anatômica é a mais aplicada para o linfoma, uma vez que os sinais clínicos refletem a localização do tumor, possibilitando associar às disfunções específicas de cada órgão afetado (MAZARO, 2022). Em relação as localizações anatômicas, é classificado em mediastinal (ou tímico), multicêntrico, alimentar e extranodal (cutâneo) (não pertencente ao tecido linfoide primário ou secundário) (CALAZANS; DALECK; DE NARDI, 2016).

3.2 LINFOMA CUTÂNEO EM CÃES

O linfoma cutâneo foi descrito pela primeira vez em 1972 (HERNÁNDEZ, 2017). Caracterizado como uma doença incomum, o linfoma cutâneo (LC) é uma neoplasia que se apresenta com infiltração de linfócitos malignos na epiderme, derme, anexos cutâneos, junções mucocutâneas e mucosa oral. Considerada de rápida evolução, comportamento agressivo e baixa resposta ao tratamento (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

Grandi e Barra (2019) propuseram a divisão do linfoma cutâneo em dois grandes grupos baseado no tropismo das células neoplásicas pelo epitélio; linfoma cutâneo epiteliotrópico (LCE) e linfoma cutâneo não epiteliotrópico (LCNE).

O linfoma cutâneo epiteliotrópico origina-se geralmente de linfócitos T, existindo basicamente três apresentações clinicopatológicas descritas em cães, que engloba a

micose fungoide, síndrome de Sézary e reticulose pagetoide. O linfoma cutâneo não epiteliotrópico tem origem de linfócitos T ou linfócitos B, apesar de linfomas de células T sejam muito mais prevalentes (MAZARO, 2022).

3.3 ETIOLOGIA E PATOGENIA

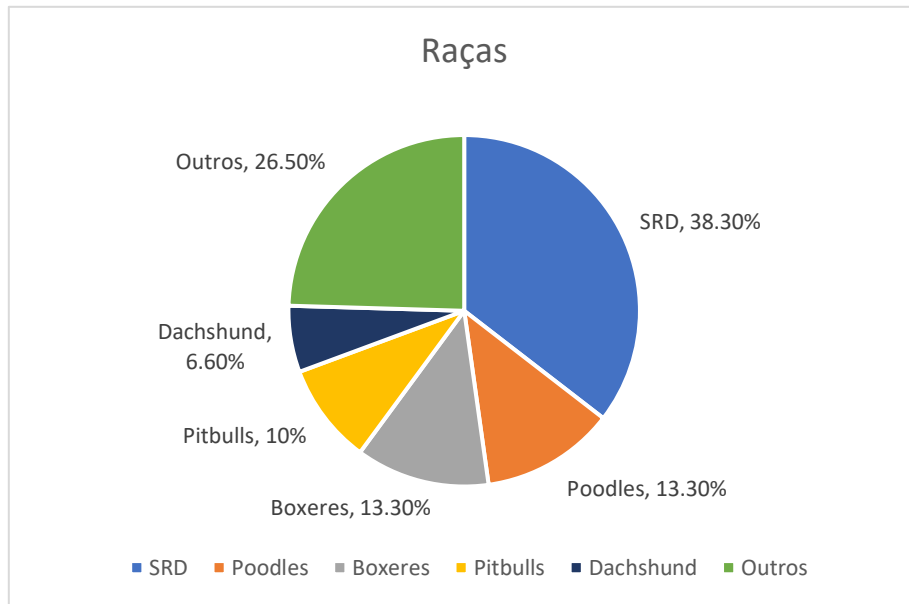
Na medicina humana, fatores genéticos, imunológicos e virais vem sendo estudados como responsáveis pelo linfoma cutâneo, entretanto, sem evidências claras. Alguns vírus como o da leucemia de células T, herpes-vírus humano 8 (encontrados em lesões proliferativas), e o vírus Epstein-Barr (encontrado em linfoma tipo Hodgkin) foram relatados como agentes etiológicos do linfoma cutâneo em humanos. O estímulo antigênico constante e a inflamação crônica aparentam participar da patogenia tanto em humanos quanto em cães (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022). Supõe-se que a provável etiopatogenia seja multifatorial envolvendo eventos genéticos, deficiência imunológica, exposição à radiação ionizante e carcinógenos químicos (MARIA, 2017).

3.4 EPIDEMIOLOGIA

O linfoma cutâneo canino é definido como uma neoplasia de rara apresentação conforme alguns estudos internacionais, contudo, em determinadas regiões brasileiras a incidência dessa doença é alta. De acordo com dados Americanos e Europeus, o linfoma cutâneo representa 1% de todos os tumores cutâneos canino, e entre 3% e 8% de todos os linfomas caninos. Apesar da carência de dados epidemiológicos, a incidência de linfoma cutâneo é relativamente alta no Brasil (HERNÁNDEZ, 2017).

A doença tende a ocorrer em cães mais velhos (idade média de 10 a 12 anos), sem predisposição sexual e não há predisposição racial definida (CHAN; FRIMBERGER; MOORE, 2017). Apesar disso, Matiz, Jark e Grandi (2022) observaram que cães sem raça definida (SRD) são os mais acometidos (38,3%), seguidos de Poodles (13,3%), Boxers (13,3%), Pitbulls (10%) e Dachshunds (6,6%), conforme Gráfico 1. Para Gonçalves et al. (2018), o fator racial é altamente influenciado pela diversidade e prevalência de diferentes raças em várias regiões.

Gráfico 1: Predisposição racial de linfoma cutâneo



Fonte: MATIZ; JARK; GRANDI (2022).

3.5 SINAIS CLÍNICOS

Neste momento ainda não há um consenso de classificação das lesões cutâneas provocado pelo linfoma cutâneo epiteliotrópico canino. As manifestações clínicas abrangem desde eritrodermia esfoliativa até o surgimento de manchas, placas ou nódulos (estágio tumoral), com disseminação subsequente para os linfonodos periféricos. Além disso, há o desenvolvimento de doença ulcerativa na mucosa oral, caracterizando a forma mucocutânea. A coexistência comum de manchas e placas é observada, e a transição para o estágio tumoral tende a ocorrer de forma mais acelerada em cães. Lesões de eritrodermia esfoliativa se assemelham com outras dermatoses e, geralmente são generalizadas, porém áreas de cabeça e tronco são as mais afetadas (Figura 1) (BRACHELENTE; *et al*, 2016).

Figura 1- Cão, sem raça definida (SRD), com linfoma cutâneo na forma de eritrodermia esfoliativa



Fonte: MATIZ; JARK; GRANDI (2022).

Comumente, cães com linfoma cutâneo epiteliotrópico apresentam múltiplas lesões em placas eritematosas de diferentes formatos. Os tipos de lesões clássicas do linfoma cutâneo canino são caracterizados pela formação de placas serpiginosas (Figura 2) ou similares a donuts (Figura 3). Basicamente esse tipo de lesão surge em região de tronco, região ventral de abdome e pescoço, com áreas de relevo em periferia e visualmente normal ao centro, evoluindo ao decorrer do tempo para uma ulceração do nódulo causando uma piodermite bacteriana secundária (Figura 4) (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

Figura 2- Formação de placas serpiginosas de cão linfoma cutâneo



Fonte: MATIZ; JARK; GRANDI (2022).

Figura 3- Formação de placas semelhantes a donuts de linfoma cutâneo canino



Fonte: MATIZ; JARK; GRANDI (2022).

Figura 4 - Múltiplas formações em formato de donuts e infecção bacteriana secundária



Fonte: MATIZ; JARK; GRANDI (2022).

Uma outra formação do linfoma é a formação de nódulos únicos ou múltiplos (mais comum), geralmente não causam dor e são capazes de infiltrar tanto o tecido cutâneo quanto o subcutâneo, podendo causar alopecia e prurido. Lesões mucocutâneas estão presentes em regiões perilabial, plano nasal (Figura 5 A) ou região perianal (Figura 5 B), com características de lesão eritematosas, apresentando ou não úlceras, geralmente na transição nasolabial (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

Figura 5 – Canino com linfoma cutâneo. A - Lesão com apresentação mucocutânea em plano nasal; B - Lesão com apresentação em região perineal



A

B

Fonte: MATIZ; JARK; GRANDI (2022).

A formação unicamente em mucosas é pouco comum, onde há infiltração de linfócitos atípicos na gengiva, palato e língua (Figura 6). Lesões solitárias predominam com esse tipo de apresentação (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

Figura 6- Cão com linfoma em língua



Fonte: MATIZ; JARK; GRANDI (2022).

Ainda é desafiador correlacionar o tipo de lesão com o tipo histológico tanto do linfoma cutâneo epiteliotrópico quanto do não epiteliotrópico. Formas serpiginosas e eritrodermia esfoliativa é comum no tipo epiteliotrópico. Nódulos, placas ou tumores,

são capazes de ocorrerem em ambos os tipos histológicos. Inicialmente ocorre somente lesões cutâneas que seguem de forma rápida geralmente. Com a progressão da doença, os cães podem apresentar febre, anorexia e apatia (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

3.6 DIAGNÓSTICO

Devido à diversos tipos de lesões, a aparência clínica pode ser facilmente confundida com outras dermatoses. Entretanto, numerosas lesões podem indicar possibilidade de linfoma cutâneo, especialmente quando lesões serpiginosas estão presentes, onde geralmente não estão presentes em outras neoplasias. Há relatos de casos em que doenças dermatológicas anteriores pode elevar suspeita de linfoma cutâneo (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

O diagnóstico de linfoma é realizado através da avaliação da morfologia (citologia ou histologia) e a determinação do imunofenótipo utilizando citometria de fluxo ou imunoistoquímica (VALLI; BIENZLE; MEUTEN, 2017).

3.6.1 Citologia

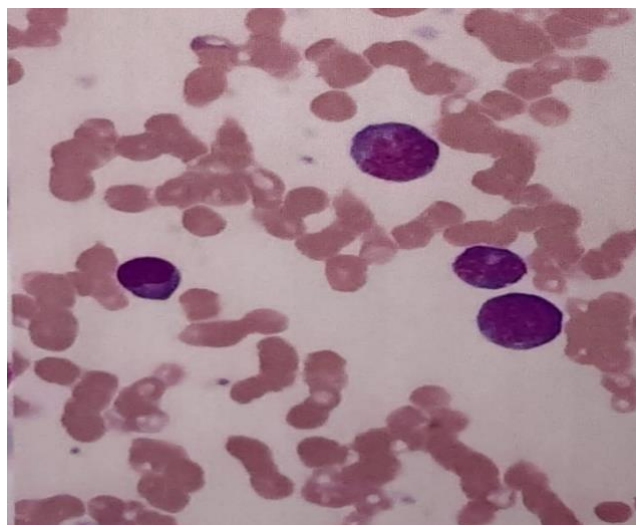
A citologia é um método de diagnóstico de triagem e na maioria dos casos pode indicar o diagnóstico. O exame citológico é capaz de distinguir entre processos reativos e neoplásicos, além de contribuir no estadiamento da doença, no acompanhamento após a quimioterapia e na detecção de possíveis recidivas. A Organização Mundial de Saúde classifica o linfoma cutâneo epiteliotrópico em micose fungoide clássica, síndrome de Sézary e reticulose pagetoide, conforme tabela 1, além de outras subvariante (GRANDI; BARRA, 2019).

Tabela 1 – Classificação do LCE e suas características citológicas.

<i>Subtipo</i>	<i>Características</i>
	Lesões em mácula ou placa (derme superficial): linfócitos pequenos a intermediários, citoplasma escasso, núcleos clivados a convolutos e nucléolos indistintos. Índice mitótico baixo.
<i>Micose fungoide</i>	Lesões tumorais (derme profunda): linfócitos maiores, citoplasma amplo, eosinófilo a claro (aspecto histiocitoide). Índice mitótico maior.
<i>Síndrome de Sézary</i>	Linfócitos neoplásicos infiltram linfonodos e sangue periférico (figura 7).
<i>Reticulose pagetoide</i>	Restrito a epiderme, folículos pilosos e glândulas apócrinas.

Fonte: (GRANDI; BARRA, 2019).

Figura – 7: Esfregaço sanguíneo, síndrome de Sézary, presença de linfócitos medindo 2-2,5, eritrócitos com núcleo redondo clivado, cromatina fina e citoplasma basofílico homogêneo e forte.



Fonte: (GRANDI; BARRA, 2019).

O linfoma cutâneo não epiteliotrópico é classificado em linfoma de grandes células (histiocitose ou de células claras), imunoblástico, pequenas células e inflamado, conforme tabela 2, além de outros subgrupos (GRANDI; BARRA, 2019).

Tabela 2 – Classificação do LCNE e suas características citológicas.

<i>Subtipo</i>	<i>Características</i>
<i>Grandes células (histiocitose ou de células claras)</i>	Linfócitos grandes, citoplasma claro e núcleos ovais, vesiculares e clivados.
<i>Imunoblástico e inflamado</i>	Descritas mais em trabalhos atuais.
<i>Pequenas células</i>	Núcleo redondo, condensado e citoplasma escasso.

Fonte: (GRANDI; BARRA, 2019).

Maria (2017) observou em seu estudo células com morfologia arredondada que indicam a presença de uma possível neoplasia hematolinfopoiética. No entanto, os linfócitos podem não apresentar características atípicas, tornando difícil a diferenciação da expansão clonal.

Moraes et al. (2021) observaram em seu relato de caso, resultado de exame citológico onde a presença de células em quantidade moderada, incluindo linfócitos de tamanho médio a grande. Essas células apresentaram núcleos arredondados, alguns indentados, cromatina frouxa e nucléolos únicos ou múltiplos. O citoplasma foi observado com bordas bem definidas, escasso e basofílico.

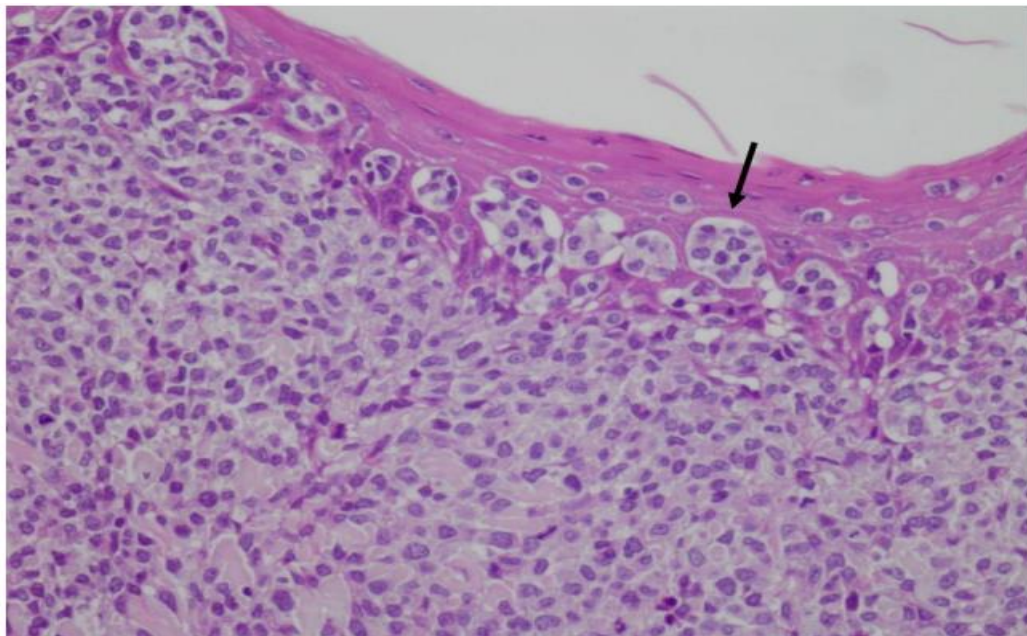
3.6.2 Histopatologia

A escolha da região para realizar a biópsia depende do tipo de lesão presente. Em situações de eritrodermia esfoliativa, é recomendável coletar amostras de áreas com eritema e descamação intensa; em lesões serpiginosas, nodulares, em placa ou tumorais, a prioridade é realizar uma excisão completa sempre que possível, evitando áreas ulceradas, crostas e o centro da lesão, que frequentemente está necrótico; nos

casos de lesões mucocutâneas, a biópsia deve abranger a área de transição afetada; Na presença de lesões orais ulcerativas, a prioridade é coletar biópsias da transição entre a mucosa oral ulcerada e não ulcerada. (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

Do ponto de vista histológico, é categorizado como linfoma epiteliotrópico quando os linfócitos neoplásicos demonstram afinidade pela epiderme ou epitélio em geral (folículos pilosos, glândulas sudoríparas apócrinas e sebáceas e mucosas, oral principalmente). Ou como linfoma não epiteliotrópico, quando há apenas comprometimento da derme e/ou tecido subcutâneo. Os linfócitos neoplásicos, que variam em tamanho e grau de diferenciação, invadem a epiderme de forma difusa ou formam pequenos grupos, denominados microabscessos de Pautrier (MAZARO, 2022) (figura 7). Esses tipos de infiltrados são também observados no folículo do pelo e nas células epiteliais da glândula apócrina. Essa característica é crucial para diferenciar o linfoma de outras condições, como inflamações ou outros tumores de células redondas (HENDRICK, 2017).

Figura 8 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico (micose fungoide) em cão. Linfócitos neoplásicos obliteram a derme superficial e infiltram a epiderme na forma de múltiplos e pequenos microabscessos de Darier-Pautrier (seta). Hematoxilina e eosina. Obj.20x.



Fonte: MAZARO (2022).

As células neoplásicas também podem ser encontradas na derme, mas é o foco nas estruturas epiteliais que diferencia essa forma. A taxa de divisão celular nessa

variante geralmente é baixa. O termo "reticulose pagetoide" é utilizado quando o infiltrado neoplásico está restrito à epiderme e suas estruturas anexas, sendo considerado por alguns como uma subvariante da micose fungoide. Quando o linfoma epiteliotrópico está associado ao envolvimento simultâneo dos gânglios linfáticos e do sangue periférico, é diagnosticada a Síndrome de Sézary (GIULIANO, 2021).

Os tumores não epiteliotrópicos podem originar-se de células B ou T (sendo T mais comum) e são principalmente caracterizados pela presença de grupos e camadas de linfócitos neoplásicos na derme, com um infiltrado leve ocasional na epiderme, enquanto as estruturas anexas não são afetadas. As células neoplásicas podem apresentar várias formas e geralmente estão misturadas com linfócitos normais, plasmócitos e histiócitos, o que pode tornar difícil identificar a verdadeira natureza neoplásica da lesão. Em casos em que as células neoplásicas são pequenas e bem diferenciadas, o diagnóstico pode ser desafiador. Os tipos mais comuns de linfoma não epiteliotrópico em cães e gatos incluem as formas de grandes células (histiocitose), imunoblásticas, inflamados e pequenas células. que podem ser reconhecidas por suas características nucleares e citoplasmáticas. Os níveis de divisão celular podem variar de moderados a altos (HENDRICK, 2017). Estudo realizado por Gonçalves *et al.* (2018), observaram alta atividade mitótica, sendo seis figuras de mitoses atípicas em dez campos.

3.6.3 Imunofenotipagem

A imunofenotipagem desempenha um papel central na classificação dos linfomas, ajudando a determinar se a neoplasia tem origem em células B, T ou possui um fenótipo atípico. No entanto, em muitas situações, a falta de recursos financeiros dos tutores impede a realização da imunofenotipagem, resultando no diagnóstico simplificado como "linfoma". Embora os resultados da imunofenotipagem possam influenciar as recomendações de tratamento, essa realidade ainda não é comum na maioria dos casos de linfoma diagnosticados no Brasil (GIULIANO, 2021).

Os linfomas cutâneos epiteliotrópico são de imunofenótipo T, o que significa que eles são positivos para marcadores como CD3 e negativos para marcadores como CD79a, CD20 e PAX5. Esses marcadores são usados para identificar a linhagem das células envolvidas no linfoma e auxiliar no diagnóstico. Em relação ao linfoma cutâneo não epiteliotrópico, eles podem ter origem em células T(CD3+) ou B (CD79+, CD20+

ou PAX5+), embora haja um predomínio de linfócitos T na maioria dos casos (MAZARO, 2022).

A imunofenotipagem realizada por meio da técnica de imunohistoquímica, onde envolve o uso de imunoenaios para identificar um epítipo específico em cortes de tecido, é realizada utilizando tecido animal, preservado ou fixado, seja por congelamento ou por métodos químicos, como o uso de formaldeído, e posteriormente é incluído em parafina. Em seguida, são obtidas secções extremamente finas, com cerca de 4µm, a partir do material congelado ou incorporado em parafina, e essas secções são colocadas em lâminas de vidro. Esse processo permite a localização dos antígenos nos componentes histológicos e celulares, mantendo a arquitetura original do tecido circundante (GIULIANO, 2021).

A citometria de fluxo pode auxiliar no diagnóstico e imunofenotipagem do linfoma, porém estudos sobre a utilização desse método é escasso. Os poucos relatos que utilizaram a citometria de fluxo em aspirados cutâneos de linfoma cutâneo confirmaram a predominância de linfócitos TCD8+, que estão associados ao desenvolvimento do linfoma cutâneo epiteliotrópico canino. No entanto, também existem relatos de casos de linfoma cutâneo epiteliotrópico que não expressam CD4 nem CD8 (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

3.7 Exames complementares

Em estágios iniciais do linfoma cutâneo em animais, é comum que os exames laboratoriais apresentem resultados dentro dos parâmetros normais para a espécie. Porém, em estágios mais avançados, podem surgir anemia não regenerativa, trombocitopenia, neutrofilia devido à piodermite bacteriana secundária, ou linfocitose com a presença de linfócitos atípicos na circulação, o que pode indicar a síndrome de Sézary como um possível diagnóstico. As enzimas hepáticas e renais podem ser utilizadas para avaliar o estado orgânico do paciente e para acompanhar a saúde geral durante tratamento quimioterápico (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

3.8 Diagnóstico diferencial

Como diagnóstico diferencial é importante considerar condições como lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso discoide, queratose liquenoide, tumor venéreo transmissível, histiocitoma cutâneo e histiocitose cutânea, uma dermatofitose, uma reação linfoide medicamentosa e um linfoma incomum de células

B rico em células T (BRACHELENTE; *et al*, 2016. CALAZANS; DALECK; DE NARDI, 2016).

3.9 Tratamento

O tratamento do linfoma cutâneo é desafiador, com respostas variáveis aos medicamentos. Geralmente, há uma resposta inicial promissora, mas a duração da remissão nos casos de linfoma cutâneo tende a ser curta, especialmente quando comparada à forma multicêntrica da doença. Devido ao desenvolvimento de resistência aos medicamentos por parte do tumor, tratamentos subsequentes após a recidiva do linfoma cutâneo muitas vezes não conseguem proporcionar um período livre da doença satisfatório (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

Várias abordagens terapêuticas, incluindo cirurgia e radioterapia foram empregadas no tratamento, mas a quimioterapia é atualmente considerada a opção mais promissora. Em alguns casos com apresentações localizadas, o tratamento cirúrgico, radioterápico ou uma combinação de ambos podem ser utilizados antes ou durante a quimioterapia. Até o momento, foram experimentados diversos tratamentos tópicos, mas os resultados têm sido inconsistentes, e não existe um consenso definitivo sobre a abordagem mais eficaz. Uma medicação que pode ser considerada é a mecloretamina, disponível em solução aquosa ou oleosa. No entanto, é importante notar que sua eficácia é variável e, geralmente, oferece apenas alívio paliativo. Esta mostarda nitrogenada é conhecida por desencadear reações alérgicas e dermatite, além de apresentar toxicidade para a medula óssea e o sistema gastrointestinal. Uma alternativa é a utilização de carmustina tópica, que tende a causar menos toxicidade em comparação à mecloretamina (CALAZANS; DALECK; DE NARDI, 2016).

Tratamentos que se baseiam em medicamentos não citotóxicos, como os análogos sintéticos de vitamina A (retinóides), também têm sido mencionados como opções terapêuticas. Os medicamentos, que são análogos à vitamina A, desempenham um papel na regulação do crescimento e na diferenciação do tecido epitelial. Eles podem ter a capacidade de influenciar esse processo de diferenciação e possivelmente reverter a transformação maligna (CALAZANS; DALECK; DE NARDI, 2016). Alguns pesquisadores têm relatado o uso de acitrenina na dose de 1mg por kg, via oral, a cada 24 horas ou isotretinoína na dose de 1 a 3 mg por kg, via oral, a cada 24 horas, como tratamento único para o linfoma cutâneo. Porém, acredita-se que essas medicações tenham resultados mais favoráveis, especialmente, nos estágios

iniciais da doença ou quando combinadas com outras formas de terapia (CHAN; FRIMBERGER; MOORE, 2017).

A quimioterapia é indiscutivelmente a abordagem terapêutica preferencial para cães com linfoma cutâneo. Corticosteróides e Lomustina (CCNU) são os agentes mais comumente utilizados, frequentemente combinados com outras drogas citotóxicas ou L-asparaginase (HOLTERMANN; *et al.*, 2016). As quantidades administradas variam de 50 e 90 mg/kg por via oral, a cada três a quatro semanas. Seus efeitos colaterais são mielossupressão (neutropenia, leucopenia e trombocitopenia), hepatotoxicidade (podendo evoluir para hepatite medicamentosa) e alterações intestinais (CHAN; FRIMBERGER; MOORE, 2017).

A utilização de corticoides administrados por via oral, como a prednisona (0,5-2 mg/kg, uma vez ao dia), pode ser considerada em conjunto com outros medicamentos, como a lomustina, com o objetivo de potencializar as possibilidades de remissão das lesões, uma vez que esses fármacos têm propriedades de supressão do sistema linfático (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

Recentemente, a abordagem terapêutica com poliquimioterapia, que inclui medicamentos como vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona (CHOP) L-asparaginase, tem sido sugerida como uma opção para tratar o linfoma cutâneo em cães. Outros protocolos mencionados e aplicados no tratamento do linfoma cutâneo em cães incluem o COP e o COAP, que são modificações do protocolo CHOP original, excluindo a utilização da doxorubicina ou substituindo-a pela citarabina, respectivamente. Além desses, a dacarbazina é incorporada em protocolos de resgate para linfoma multicêntrico em cães e, em situações isoladas, demonstrou eficácia tanto *in vivo* como *in vitro* no tratamento do linfoma cutâneo. O rabacfosadine (Tanovea®), antineoplásico desenvolvido para o tratamento do linfoma canino nos Estados Unidos foi recentemente testado em um grupo de 11 cães com linfoma cutâneo, indicando taxas de remissão parcial e completa de 45%, com um tempo médio livre de remissão de 37,5 dias (MATIZ; JARK; GRANDI, 2022).

Giuliano (2017), relatou um caso de um canino, fêmea, oito anos de idade, sem raça definida, com diagnóstico de linfoma cutâneo não-epiteliotrópico que foi instituído tratamento quimioterápico com lomustina, sem reposta. Outra sessão de quimioterapia foi realizada, 15 dias após a primeira, com vincristina e ciclofosfamida. O animal foi a óbito cerca de uma hora após a aplicação desses medicamentos.

Maria (2017), relatou um caso de um canino, fêmea, 12 anos de idade, sem raça definida, com diagnóstico de linfoma epiteliotrópico, instituído protocolo quimioterápico com a administração por via oral da lomustina na dose de 80 mg/m² a cada 21 dias. Devido às alterações hepáticas da paciente, decidiu-se modificar o tratamento. O novo protocolo empregado foi o COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona). No total, foram administradas seis sessões de sulfato de vincristina com uma dose de 0,7 mg/m² por via intravenosa, e ciclofosfamida com uma dose de 250 mg/m² por via oral. A prednisona foi usada durante todo o protocolo, com uma dose de 1 mg/kg por via oral. Após as primeiras quatro sessões do protocolo COP, a paciente manifestou sintomas graves, incluindo apatia intensa, anorexia, anemia, leucopenia, vômito e diarreia. Após a estabilização da condição da paciente, mais duas sessões do protocolo foram realizadas, mas devido à deterioração geral do estado de saúde do animal, a decisão foi tomada de suspender o tratamento quimioterápico. Duas semanas depois, o proprietário optou por proceder com a eutanásia. A paciente teve sobrevivência de 5 meses após o diagnóstico da doença.

3.10 Prognóstico

Embora o linfoma cutâneo responda bem à quimioterapia, a duração da resposta é limitada, o que resulta em um prognóstico ruim, com tempo médio de sobrevivência global de 264 dias. De acordo com algumas pesquisas, a existência de lesões individuais está associada a uma maior taxa de sobrevivência em comparação com casos de múltiplas lesões, e a forma puramente cutânea da doença apresenta um curso mais agressivo quando contrastada com manifestações mucocutâneas ou de mucosa, especialmente porque a apresentação de lesões únicas é mais frequente do que a ocorrência de múltiplas lesões nesses casos. Cães com lesões múltiplas parecem se beneficiar da quimioterapia e do tratamento com retinóides, sendo que aqueles que atingem a remissão completa têm tempos de sobrevivência mais longos. A poliquimioterapia pode ser considerada em cães com lesões cutâneas que não respondem à quimioterapia com agente único (CHAN; FRIMBERGER; MOORE, 2017).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível concluir que o linfoma cutâneo é uma neoplasia de baixa incidência e comportamento agressivo. O manejo terapêutico representa um desafio significativo, sendo o prognóstico ruim, influenciado pela apresentação clínica, classificação histológica, tempo de diagnóstico, resposta ao tratamento e eventos adversos associados. Devido à escassez de relatos, a realização de novas investigações sobre a neoplasia é de suma importância.

REFERÊNCIAS

- BRACHELENTE, C; *et al.* Coexpressão de CD3 e CD20 em um caso de linfoma cutâneo epiteliotrópico de células T canino (micose fungóide). **Patologia Veterinária**. [s. l.] v. 53, n. 3, p. 563-566, 2016.
- CALAZANS, S. G.; DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. Linfomas. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. (org.). **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 49, p. 931-955.
- CHAN, C. M.; FRIMBERGER, A. E.; MOORE, A. S. Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 148 cases (2003–2015). **Vet Dermatol**. [s. l.] v. 29, p. 154–e59, 2017.
- GIULIANO, E. N. **Linfoma cutâneo não-epiteliotrópico em cão**: relato de caso. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017.
- GONÇALVES, S. R. F.; *et al.* Linfoma Cutâneo não-epiteliotrópico em cão. **Medicina Veterinária (UFRPE)**. Recife, v.12, n.1, p. 22-27, 2018.
- GRANDI, F.; BARRA, C. N. **Citopatologia dos linfomas em cães e gatos**. São Paulo: Vet School São Paulo, 2019. 157 p.
- HENDRICK, M. J. Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues. *In*: Meuten DJ. **Tumors in Domestic Animals**. 5 ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc; 2017. p. 142-175.
- HERNÁNDEZ, G. V. **Linfomas cutâneos em cães**: estudo epidemiológico, morfológico, imunofenotípico e seroproteico. 2017. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista - UNESP Câmpus Jaboticabal, São Paulo, 2017.
- HOLTERMANN, N.; *et al.* Masitinib monotherapy in canine epitheliotropic lymphoma. **Veterinary and Comparative Oncology**. Munich, v. 14, p. 127–135, 2016.
- MARIA, D. S. **Linfoma cutâneo epiteliotrópico**: relato de caso. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.
- MATIZ, O. R. S.; JARK, P. C.; GRANDI, F. Linfoma cutâneo em cães. *In*: JARK, P. C.; RODRIGUES, L. C. S. (org.). **Neoplasias hematopoiéticas em cães e gatos**. Medvet, 2022, 1 ed. cap. 18, p. 466 – 483.
- MAZARO, R. D. **Aspectos epidemiológicos, anatomopatológicos e moleculares dos linfomas cutâneos em cães**. 2022. Tese (Doutorado em Patologia e Patologia

Clínica Veterinária) - Centro de Ciências rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Rio grande do Sul, 2022.

MONTANER-ANGOITI, E.; MARÍN-GARCÍA, P. J.; LLOBAT L. Epigenetic Alterations. *In: Canine Malignant Lymphoma: Future and Clinical Outcomes. **Animals (Basel)**. [s. l.] v.13, n.3, p. 468, 2023.*

MORAES, F. A. G. de; et al. Linfoma cutâneo em um cão da raça beagle: relato de caso. **Nucleus Animalium**, v.13, n.2, 2021.

REESE, S.; *et al.* Tegumento comum (Integumentum commune). *In: KONIG, H. E.; LIEBISH, H. G. (org.). **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido**. Artmed, 2016, 6 ed. Cap. 18, p. 615 – 666.*

SILVA, A. J. H. **Metodologia da pesquisa**: Conceitos gerais. Unicentro, Paraná, 2014.

VALLI, V. E.; BIENZLE, D.; MEUTEN, D. J. Tumors of the Hemolymphatic System. *In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 5° ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc, 2017. p. 203 – 321.*