

# LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS EM UM BULDOGUE INGLÊS DE DOIS ANOS: RELATO DE CASO

## *DIFFUSE LARGE-CELL LYMPHOMA IN A TWO-YEAR-OLD ENGLISH BULLDOG: CASE REPORT*

M. C. MADEIRA<sup>1</sup>; T. G. SOARES<sup>2</sup>; T. R. SANTOS<sup>3</sup>; A. P. C. FARIA<sup>4</sup>; F. A. FERREIRA<sup>5</sup>

### RESUMO

O linfoma é a neoplasia hematopoiética mais frequentemente diagnosticada na clínica de pequenos animais, sendo caracterizado por uma proliferação descontrolada de linfócitos, acometendo principalmente animais idosos. Dentre os achados clínicos mais comuns da doença, a linfadenopatia periférica recebe destaque. Manifestações clínicas como perda de peso, anorexia, edema subcutâneo, êmese, massas cutâneas, disfagia, ascite e dispnéia são também frequentemente encontradas. O diagnóstico dos linfomas é de extrema importância, sendo primordial para estabelecimento do prognóstico do animal, podendo ser feito através da análise citomorfológica de amostras obtidas por punção aspirativa e avaliação histopatológica. A poliquimioterapia é realizada como protocolo terapêutico de eleição para animais com linfoma. Foi atendido no Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU), um Buldogue Inglês, de dois anos de idade, apresentando linfonodomegalia generalizada e diagnosticado com linfoma difuso de grandes células. O diagnóstico foi obtido por exame histopatológico e o imunohistoquímico revelou imunofenotipagem B. O paciente foi submetido a quimioterapia, sendo escolhido o protocolo Winscosin (CHOP) de 19 semanas com remissão completa ao término do protocolo. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de linfoma difuso de grandes células em um Buldogue Inglês de dois anos de idade com remissão completa após a realização de quimioterapia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Imunohistoquímica. Oncologia. Quimioterapia. Sistema hematopoiético.

### SUMMARY

Lymphoma is the hematopoietic neoplasm most frequently diagnosed in the clinic of small animals, being characterized by an uncontrolled proliferation of lymphocytes, affecting mainly elderly animals. Among the most common clinical findings of the disease, peripheral lymphadenopathy is highlighted. Clinical manifestations such as weight loss, anorexia, subcutaneous edema, emesis, skin masses, dysphagia, ascites and dyspnea are also frequently encountered. The diagnosis of lymphomas is extremely important, being essential for establishing the animal's prognosis and can be done through cytomorphological analysis of samples obtained by aspiration puncture and histopathological evaluation. Polychemotherapy is performed as the therapeutic protocol of choice for animals with lymphoma. It was treated at Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU), a two-year-old English Bulldog, with generalized lymph node enlargement and diagnosed with diffuse large cell lymphoma. The diagnosis was obtained by histopathological and immunohistochemical examination and revealed immunophenotyping B. The patient underwent chemotherapy, and the 19-week Winscosin (CHOP) protocol was chosen with complete remission at the end of the protocol. The aim of this work is to report a case of diffuse large cell lymphoma in a two-year-old English Bulldog with complete remission after chemotherapy.

**KEY-WORDS:** Chemotherapy. Hematopoietic system. Immunohistochemistry. Oncology.

<sup>1</sup> Médica Veterinária Autônoma, Pós-graduanda no Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (UNIUBE). Uberaba-MG. Contato: [marinacazarinimadeira@gmail.com](mailto:marinacazarinimadeira@gmail.com). Autora para correspondência.

<sup>2</sup> Médica Veterinária Autônoma, Pós-graduanda no Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (UNIUBE). Uberaba-MG. Contato: [traysegraneli@gmail.com](mailto:traysegraneli@gmail.com)

<sup>3</sup> Médica Veterinária contratada no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV/UFU), responsável pelo Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica - SECCON. Uberlândia-MG. Contato: [thaisareis.vetufu@gmail.com](mailto:thaisareis.vetufu@gmail.com)

<sup>4</sup> Técnica-Administrativa e Farmacêutica-Bioquímica no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia-MG. Contato: [anapaulacfaria@yahoo.com.br](mailto:anapaulacfaria@yahoo.com.br)

<sup>5</sup> Professor Associado III da Universidade Federal de Uberlândia (aposentado). Uberlândia-MG. Contato: [fernando.ferreira@ufu.br](mailto:fernando.ferreira@ufu.br)

## INTRODUÇÃO

Os linfomas são tumores de origem hematopoiética que se originam em órgãos como linfonodo, baço, fígado e agregados linfóides associados às mucosas (órgãos linfohematopoiéticos sólidos) e se caracterizam por uma proliferação descontrolada de linfócitos em várias fases de diferenciação, sendo classificados em diversos tipos e subtipos histológicos (RIBEIRO et al., 2015). Frequentemente diagnosticados na clínica de pequenos animais, perdem apenas para os carcinomas de glândula mamária, mastocitomas e o tumor venéreo transmissível (De NARDI et al., 2002).

O linfoma multicêntrico é caracterizado por linfonodomegalia generalizada, podendo ser assintomático em estágios iniciais, representando 93% dos linfomas que acometem os cães (FIGHERA et al., 2006; CALAZANS et al., 2016). A classificação histológica e a tipificação imunológica determinarão o prognóstico da doença. A extensão da doença é definida através da realização do exame clínico, radiográfico, ultrassonográfico e hematológico (OWEN, 1980).

O tratamento é possível com a realização de quimioterapia, podendo 22% dos pacientes atingir sobrevida de até um ano e destes, 27% atingir remissão completa da doença (CÁPUA et al., 2011).

Considerando a importância desta neoplasia na rotina clínica de pequenos animais, objetivou-se relatar um caso de linfoma difuso de grandes células em um Buldogue Inglês de dois anos de idade com remissão completa após tratamento quimioterápico.

## RELATO DE CASO

Foi atendido no Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU), um canino, macho, de dois anos e cinco meses, da raça Buldogue Inglês, pesando 24 kg (0,83 m<sup>2</sup>), não castrado, com diagnóstico de linfoma através da citologia realizada da punção biópsia aspirativa do linfonodo submandibular. Segundo o tutor, há um mês deste atendimento, o paciente foi encaminhado a uma clínica veterinária na cidade de Uberlândia devido quadro clínico de conjuntivite folicular, onde foi realizado swab conjuntival e punção aspirativa por agulha fina dos linfonodos submandibulares.

Após obtenção do histórico, o paciente foi submetido ao exame físico e os parâmetros vitais encontravam-se dentro da normalidade, sem sinais de conjuntivite folicular. No exame físico geral, os linfonodos submandibulares, pré-escapulares, poplíteos, axilares e inguinais apresentavam-se aumentados de tamanho, firmes à palpação, com mobilidade, não aderidos e não ulcerados.

Posteriormente, o paciente foi encaminhado para a realização de ultrassonografia abdominal que revelou a presença de múltiplas estruturas arredondadas, com contorno definido sugestivo de linfadenopatia mesentérica. O animal foi submetido à realização de radiografia torácica nas posições ventro-dorsal, latero-lateral direita e latero-lateral esquerda, que se constatou aumento na região mediastínica, sugerindo linfadenopatia.

Exames laboratoriais foram realizados e no hemograma observou-se linfocitose, sem a presença de atipia. Valores das concentrações séricas de creatinina e alanina aminotransferase (ALT) estavam dentro dos valores de referência considerados normais para a espécie. Em seguida, optou-se pela exérese do linfonodo poplíteo direito, após sedação, anestesia, realização de tricotomia da área e assepsia conforme protocolo estabelecido pelo serviço de clínica e cirurgia oncológica (SECCON) do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU). O linfonodo foi acondicionado em frasco contendo solução de formol a 10% e, posteriormente, encaminhado a um laboratório de patologia animal particular para a realização do exame histopatológico e imuno-histoquímica.

A avaliação histopatológica revelou a presença de neoplasia maligna caracterizada por células redondas com núcleos amplos, nucléolo evidente, citoplasma escasso, presença de numerosas figuras de mitose, invadindo difusamente o tecido linfóide da amostra. O diagnóstico foi de linfoma difuso de grandes células. Imuno-histoquímica com os marcadores CD79a, CD3, PAX5, MUM1 e Ki67 para se estabelecer fatores prognóstico, foi realizada e o diagnóstico estabelecido foi linfoma difuso de grandes células de imunofenótipo B.

O diagnóstico após estadiamento clínico da neoplasia foi de linfoma multicêntrico em estágio IV, e a quimioterapia antineoplásica foi realizada. O paciente foi submetido ao protocolo Winscosin de 19 semanas (CHOP).

Cada ciclo foi assim estabelecido: Dia 1: Sulfato de Vincristina (0,75 mg/m<sup>2</sup>, via endovenosa); Dia 8: Ciclofosfamida (300 mg/m<sup>2</sup>, via oral); Dia 15: (Sulfato de Vincristina 0,75 mg/m<sup>2</sup>, via endovenosa); Dia 22: Doxorubicina (30 mg/m<sup>2</sup>, via endovenosa); Dia 29: não realizou quimioterapia (semana de descanso). Foi proposto a realização de quatro ciclos, totalizando 19 semanas (CALAZANS et al., 2016).

Foi prescrita a administração de Prednisolona 1mg/kg, por via oral, a cada 24 horas durante 15 dias e após isto 0,5mg/kg, a cada 24 horas até o término das 19 semanas.

Antes de cada sessão de quimioterapia, hemograma completo, dosagem de creatinina e ALT eram realizados. Antes da administração de Doxorubicina o paciente era submetido à realização de ecocardiograma para avaliação da fração de ejeção e posterior administração de difenidramina (2mg/kg, via intra muscular). Tais condutas obedecem aos protocolos estabelecidos pelo serviço de clínica e cirurgia oncológica (SECCON) do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU).

Além disso, antes de cada sessão de quimioterapia o paciente foi submetido a realização de exame físico minucioso e os linfonodos eram avaliados e o tamanho mensurado através da utilização de um paquímetro digital em milímetro e os valores anotados em ficha de quimioterapia específica do SECCON/HV-UFU. Na ficha de quimioterapia também foi anotado a evolução da doença: considerou-se: a) remissão completa (RC); b) doença estável (DE); c) doença em evolução (DEE) (CALAZANS et al., 2016).

Para avaliação dos linfonodos mesentéricos e mediastino foram realizados ultrassonografia abdominal e radiografia torácica após o primeiro ciclo, antes do terceiro ciclo e depois de finalizado o quarto ciclo.

Após a primeira sessão de quimioterapia, os linfonodos palpáveis apresentaram redução de tamanho evidenciado com mensuração. Ao término do primeiro ciclo, o paciente apresentava-se em remissão completa e todos os linfonodos palpáveis, bem como os linfonodos mesentéricos e mediastinal não estavam aumentados. Após o término das dezoito semanas da realização do protocolo CHOP o paciente permaneceu em remissão completa.

Após vinte e um dias da última sessão o animal foi reavaliado, realizando novos exames de imagem e um novo exame físico, constatando que o animal permanecia em remissão completa.

## RESULTADO E DISCUSSÃO

O presente estudo relatou um caso de linfoma difuso de grandes células em um Buldogue Inglês, macho, de dois anos. O paciente deste relato apresentou linfoma multicêntrico em estágio IV. Este relato chama a atenção para a ocorrência de linfoma em pacientes jovens, e ressalta a inclusão desta doença entre o diagnóstico diferencial em cães com quadros de conjuntivite folicular, bem como naqueles com presença de linfadenomegalia.

Segundo dados apresentados por Figuera et al. (2006), o linfoma multicêntrico canino foi a forma anatômica que apareceu com maior frequência em seu levantamento, representando 93% dos casos observados. Semolin et al. (2016) relataram prevalência de 63,5% dos casos de linfoma com imunofenotipagem B, uma frequência menor do que encontrada por Costa et al. (2005), onde relataram 85% dos casos correspondentes a linfomas de origem B. Estes dados corroboram com o presente relato de linfoma multicêntrico e imunofenotipagem B, resultando a maior ocorrência desse tipo de tumor em pequenos animais.

Quanta à faixa etária, o paciente deste relato tinha dois anos. Diferentemente, Cunha et al. (2011) demonstraram prevalência de 51,8% de cães com linfoma apresentando entre seis e dez anos e 30% com idade superior a dez anos. Por outro lado, Figuera et al. (2006) observaram idades variando de dois a dezoito anos, sendo que 46,5% eram adultos e 53,5% eram idosos.

Neste relato, o paciente era macho, apoiando com Figuera et al. (2006), que relataram 63,8% de cães machos com linfoma. Já no estudo de Cunha et al. (2011), não existiu diferença nos casos de linfoma entre caninos machos e fêmeas, sendo 50% dos casos machos e 50% fêmeas.

Sabe-se que em algumas neoplasias, mutações específicas ocorrem em raças também específicas, favorecendo o desenvolvimento do câncer (SCHIFFMAN & BREEN, 2015). O paciente deste relato é um Buldogue Inglês e está entre as raças tidas como mais prevalentes para o desenvolvimento do linfoma, as quais incluem Buldogue, Boxer, Pointer, Golden retriever, Rottweiler e São Bernardo, segundo Schiffman & Breen, 2015.

Cunha et al. (2011) relataram uma maior prevalência de linfoma nas raças Rottweiler (15,7%),

Boxer (12,8%), Poodle (12,8%), Pastor Alemão (10,2%) e Cocker (10,2%), e não citaram os Buldogues em seu estudo. Ressalta-se que estudos de prevalência, muitas vezes são influenciados pela população local e muitas vezes demonstram a realidade daquela população e/ou região estudada.

No presente relato, o paciente apresentava linfadenopatia periférica generalizada, sendo este o achado clínico mais frequentemente encontrado em cães com linfoma (FIGHERA et al., 2006). Em estudo com 43 casos de linfoma os sinais clínicos foram: linfadenopatia periférica generalizada (81,4%), perda de peso (32,6%), palidez das mucosas (30,2%), anorexia (20,9%), edema subcutâneo unilateral ou bilateral nos membros pélvicos (11,6%), massas cutâneas (11,6%), vômito (9,3%), diarreia (9,3%), disfagia (7%), ascite (4,6%), icterícia (4,6%), exoftalmia (2,3%), convulsão (2,3%), dispneia (2,3%) e edema subcutâneo na cabeça (2,3%) (FIGHERA et al., 2006).

O animal relatado encontrava-se no estágio IV da doença, corroborando com Semolin et al. (2016), onde foi observado uma maior prevalência do estágio IV da doença (41% dos casos), seguido pelos estágios III e V, com 22,5% dos casos.

Neste relato, o paciente foi submetido ao tratamento quimioterápico com o protocolo CHOP e teve remissão completa e sucesso no tratamento. No estudo feito por Garret et al. (2002), o protocolo de escolha utilizado em 53 cães com linfoma também foi o CHOP e a taxa de remissão apresentada foi de 94,2% sendo que 92,3% dos animais tiveram remissão completa.

## CONCLUSÃO

O linfoma difuso de grandes células é uma neoplasia hematopoiética importante na rotina clínica, que embora mais frequente em adultos e idosos, também ocorre em animais jovens. O exame histopatológico é importante na definição do diagnóstico e prognóstico. O protocolo quimioterápico CHOP é eficaz no tratamento do linfoma difuso de grandes células B.

## REFERÊNCIAS

- CÁPUA, M. L. B. D.; COLETA, F. E. D.; CANESIN, A. P. M. N.; GODOY, A. V.; CALAZANS, S. G.; MIOTTO, M. R.; DALECK, C.R.; SANTANA, A. E. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. *Ciência Rural*, v.41, n.7, p.1245-1251, 2011.
- COSTA, F. P.; PEREIRA, F. G.; VASSALO, J.; FREITAS, L. L.; LORAND-METZEI, I. A utilidade da citologia por punção com agulha fina aliada a imunofenotipagem no diagnóstico dos linfomas não-Hodgkin. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.27, n.1, p.16-20, 2005.
- CUNHA, F. M.; SILVEIRA, L. M. G.; XAVIER, J. G.; ALLEGRETTI, L.; BOVINO, E. E. 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**, v.29, n.4, p.209-301, 2011.

CALAZANS, S. G.; DALECK, C. R.; De NARDI, A. B. Linfomas. In: DALECK, C. R.; De NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2ed. Rio de Janeiro: Roca, p.930-954, 2016.

De NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S.; COSTA, T. A.; MACEDO, T. R.; RODIGHIERI, S. M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C. H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v.7, n.2, 2002.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M. D.; RODRIGUES, A.; BARROS, C. S. L. D. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. **MEDVEP–Revista Científica de Medicina Veterinária–Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v.4, n.12, p.139-146, 2006.

GARRETT, L. D; THAMM, D. H.; CHUN, R.; DUDLEY, R.; VAIL, D. M. Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.16, n.6, p.704-709, 2002.

OWEN, L. N. TNM Classification of Tumours in Domestic Animals. **World Health Organization**, 1980.

RIBEIRO, R. C. S.; ALEIXO, G. A. S.; ANDRADE, L. S. S. Linfoma canino: revisão de literatura. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v.9, n.1-4, p.10-19, 2015.

SCHIFFMAN, J. D.; BREEN, M. Comparative Oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v.370, n.1673, p.1-13, 2015.

SEMOLIN, L. M. S.; ANAI, L. A.; MUNHOZ, T. D.; VIEIRA, M. C.; PADUA, I. R. M.; SEQUEIRA, J. L.; SANTANA, A. E. Atividade sérica das metaloproteinases de matriz 2 e 9 em cães com linfoma multicêntrico. **Investigação (UNIFRAN)**, v.15, n.4, p.64-70, 2016.