

1 **LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS EM UM BULLDOGUE INGLÊS DE**
2 **DOIS ANOS: RELATO DE CASO**

3 *(DIFFUSE LARGE-CELL LYMPHOMA IN A TWO-YEAR-OLD ENGLISH BULLDOG:*
4 *CASE REPORT)*

5 **RESUMO**

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

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

25

26 **SUMMARY**

27 Lymphoma is the hematopoietic neoplasm most frequently diagnosed in the clinic of small
28 animals, being characterized by an uncontrolled proliferation of lymphocytes, affecting mainly
29 elderly animals. Among the most common clinical findings of the disease, peripheral
30 lymphadenopathy is highlighted. Clinical manifestations such as weight loss, anorexia,
31 subcutaneous edema, emesis, skin masses, dysphagia, ascites and dyspnea are also frequently

32 encountered. The diagnosis of lymphomas is extremely important, being essential for
33 establishing the animal's prognosis and can be done through cytomorphological analysis of
34 samples obtained by aspiration puncture and histopathological evaluation. Polychemotherapy
35 is performed as the therapeutic protocol of choice for animals with lymphoma. It was treated at
36 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
37 XXXXX, a two-year-old English Bulldog, with generalized lymph node enlargement and
38 diagnosed with diffuse large cell lymphoma. The diagnosis was obtained by histopathological
39 and immunohistochemical examination and revealed immunophenotyping B. The patient
40 underwent chemotherapy, and the 19-week Wincosin (CHOP) protocol was chosen with
41 complete remission at the end of the protocol. The aim of this work is to report a case of diffuse
42 large cell lymphoma in a two-year-old English Bulldog with complete remission after
43 chemotherapy.

44 **KEYWORDS:** Chemotherapy. Hematopoietic system. Immunohistochemistry. Oncology.

45
46
47

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

66

67 **MATERIAIS E MÉTODOS**

68 Foi atendido no XXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXX
69 XXXXXXXXXXXXXXX XXXXX XXXXXXXXXXXXXXX, um canino, macho, de dois anos e cinco meses,
70 da raça Buldogue Inglês, pesando 24 kg (0,83 m²), não castrado, com diagnóstico de linfoma
71 através da citologia realizada da punção biópsia aspirativa do linfonodo submandibular.
72 Segundo o tutor, há um mês deste atendimento, o paciente foi encaminhado a uma clínica
73 veterinária na cidade de XXXXXXXXXXXXXXX devido quadro clínico de conjuntivite folicular, onde
74 foi realizado swab conjuntival e punção aspirativa por agulha fina dos linfonodos
75 submandibulares.

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

81 Posteriormente, o paciente foi encaminhado para a realização de ultrassonografia
82 abdominal que revelou a presença de múltiplas estruturas arredondadas, com contorno definido
83 sugestivo de linfadenopatia mesentérica. O animal foi submetido à realização de radiografia

84 torácica nas posições ventro-dorsal, latero-lateral direita e latero-lateral esquerda, que se
85 constatou aumento na região mediastínica, sugerindo linfadenopatia.

86 Exames laboratoriais foram realizados e no hemograma observou-se linfocitose, sem a
87 presença de atipia. Valores das concentrações séricas de creatinina e alanina aminotransferase
88 (ALT) estavam dentro dos valores de referência considerados normais para a espécie. Em
89 seguida, optou-se pela exérese do linfonodo poplíteo direito, após sedação, anestesia, realização
90 de tricotomia da área e assepsia conforme protocolo estabelecido pelo XXXXXXXXX
91 XXXXXX. O linfonodo foi acondicionado em frasco contendo solução de formol a 10% e,
92 posteriormente, encaminhado a um laboratório de patologia animal particular para a realização
93 do exame histopatológico.

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

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

103 Cada ciclo foi assim estabelecido: Dia 1: Sulfato de Vincristina (0,75 mg/m², via
104 endovenosa); Dia 8: Ciclofosfamida (300 mg/m², via oral); Dia 15: (Sulfato de Vincristina 0,75
105 mg/m², via endovenosa); Dia 22: Doxorrubicina (30 mg/m², via endovenosa); Dia 29: não
106 realizou quimioterapia (semana de descanso). Foi proposto a realização de quatro ciclos,
107 totalizando 19 semanas (CALAZANS et al., 2016).

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

110 Antes de cada sessão de quimioterapia, hemograma completo, dosagem de creatinina e
111 ALT eram realizados. Antes da administração de Doxorubicina o paciente era submetido à
112 realização de ecocardiograma para avaliação da fração de ejeção e posterior administração de
113 difenidramina (2mg/kg, via intra muscular). Tais condutas obedecem aos protocolos
114 estabelecidos pelo serviço de clínica e cirurgia oncológica XXXXXXXX XXXXXXXXXXXX
115 XXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXXXXX XXXXXX.

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

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

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

130 O paciente foi reavaliado vinte e um dia após a última sessão e novos exames de imagem,
131 bem como a realização do exame físico foram realizados e permanecia em remissão completa.

132

133

RESULTADOS E DISCUSSÕES

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

139 Segundo dados apresentados por Figuera et al. (2006), o linfoma multicêntrico canino foi
140 a forma anatômica que apareceu com maior frequência em seu levantamento, representando
141 93% dos casos observados. Semolin et al. (2016) relataram prevalência de 63,5% dos casos de
142 linfoma com imunofenotipagem B, uma frequência menor do que encontrada por Costa et al.
143 (2005), onde relataram 85% dos casos correspondentes a linfomas de origem B. Estes dados
144 corroboram com o presente relato de linfoma multicêntrico e imunofenotipagem B, resultando
145 a maior ocorrência desse tipo de tumor em pequenos animais.

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

150 Neste relato, o paciente era macho, apoiando com Figuera et al. (2006), que relataram
151 63,8% de cães machos com linfoma. Já no estudo de Cunha et al. (2011), não existiu diferença
152 nos casos de linfoma entre caninos machos e fêmeas, sendo 50% dos casos machos e 50%
153 fêmeas.

154 Sabe-se que em algumas neoplasias, mutações específicas ocorrem em raças também
155 específicas, favorecendo o desenvolvimento do câncer (SCHIFFMAN & BREEN, 2015). O
156 paciente deste relato é um Buldogue Inglês e está entre as raças tidas como mais prevalentes

157 para o desenvolvimento do linfoma, as quais incluem Buldogue, Boxer, Pointer, Golden
158 retriever, Rottweiler e São Bernardo, segundo Schiffman & Breen, 2015.

159 Cunha et al. (2011) relataram uma maior prevalência de linfoma nas raças Rottweiler
160 (15,7%), Boxer (12,8%), Poodle (12,8%), Pastor Alemão (10,2%) e Cocker (10,2%), e não
161 citaram os Buldogues em seu estudo. Ressalta-se que estudos de prevalência, muitas vezes são
162 influenciados pela população local e muitas vezes demonstram a realidade daquela população
163 e/ou região estudada.

164 No presente relato, o paciente apresentava linfadenopatia periférica generalizada, sendo
165 este o achado clínico mais frequentemente encontrado em cães com linfoma (FIGHERA et al.,
166 2006). Em estudo com 43 casos de linfoma os sinais clínicos foram: linfadenopatia periférica
167 generalizada (81,4%), perda de peso (32,6%), palidez das mucosas (30,2%), anorexia (20,9%),
168 edema subcutâneo unilateral ou bilateral nos membros pélvicos (11,6%), massas cutâneas
169 (11,6%), vômito (9,3%), diarreia (9,3%), disfagia (7%), ascite (4,6%), icterícia (4,6%),
170 exoftalmia (2,3%), convulsão (2,3%), dispneia (2,3%) e edema subcutâneo na cabeça (2,3%)
171 (FIGHERA et al., 2006).

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

175 Neste relato, o paciente foi submetido ao tratamento quimioterápico com o protocolo
176 CHOP e teve remissão completa e sucesso no tratamento. No estudo feito por Garret et al.
177 (2002), o protocolo de escolha utilizado em 53 cães com linfoma também foi o CHOP e a taxa
178 de remissão apresentada foi de 94,2% sendo que 92,3% dos animais tiveram remissão completa.

179

180

CONCLUSÕES

181 O linfoma difuso de grandes células é uma neoplasia hematopoiética importante na rotina
182 clínica, que embora mais frequente em adultos e idosos, também ocorre em animais jovens. O
183 exame histopatológico é importante na definição do diagnóstico e prognóstico. O protocolo
184 quimioterápico CHOP é eficaz no tratamento do linfoma difuso de grandes células B.
185

186

REFERÊNCIAS

187

188 CÁPUA, M. L. B. D.; COLETA, F. E. D.; CANESIN, A. P. M. N.; GODOY, A. V.;

189 CALAZANS, S. G.; MIOTTO, M. R.; DALECK, C.R.; SANTANA, A. E. Linfoma canino:

190 clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. **Ciência Rural**, v.

191 41, n. 7, p. 1245-1251, 2011.

192

193 COSTA, F. P.; PEREIRA, F. G.; VASSALO, J.; FREITAS, L. L.; LORAND-METZEI, I. A

194 utilidade da citologia por punção com agulha fina aliada a imunofenotipagem no diagnóstico

195 dos linfomas não-Hodgkin. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 1, p.

196 16-20, 2005.

197

198 CUNHA, F. M.; SILVEIRA, L. M. G.; XAVIER, J. G.; ALLEGRETTI, L.; BOVINO, E. E.

199 Linfoma multicêntrico em *Canis familiaris* (cão doméstico): estudo retrospectivo de 60 casos,

200 entre agosto de 2009 e dezembro de 2010, no Município de São Paulo-SP. **Journal of the**

201 **Health Sciences Institute**, v. 29, n. 4, p. 209-301, 2011.

202

203 CALAZANS, S.G.; DALECK, C.R.; De NARDI, A.B. Linfomas. In: DALECK, C.R.; De

204 NARDI, A.B. **Oncologia em cães e gatos**. 2ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016, p. 930-954.

205

206 De NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S.; COSTA, T. A.; MACEDO, T. R.;

207 RODIGHERI, S. M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C. H. Prevalência de neoplasias e modalidades de

208 tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do

209 Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v. 7, n. 2, 2002.

210

211 FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M. D.; RODRIGUES, A.; BARROS, C. S. L. D. Aspectos
212 clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. **MEDVEP–Revista Científica de**
213 **Medicina Veterinária–Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 4, n. 12, p. 139-146,
214 2006.

215

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

219

220 OWEN, L. N.; WORLD HEALTH ORGANIZATION. TNM classification of tumours in
221 domestic animal. 1980.

222

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

225

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

229

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

233

234