

## ● **Linfoma canino**

## ● *Canine lymphoma*

**Veridiana Maria Brianezi Dignani de Moura<sup>1</sup>** - CRMV-SP nº 10085

**Júlio Lopes Sequeira<sup>2</sup>** - CRMV-SP nº 3572

**Enio Pedone Bandarra<sup>2</sup>** - CRMV-SP nº 0786

- <sup>1</sup> Pós - Graduada - Departamento de Clínica Veterinária  
Serviço de Patologia Veterinária  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP - Botucatu - S.P.
- <sup>2</sup> Professor Assistente Doutor - Departamento de Clínica Veterinária  
Serviço de Patologia Veterinária  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP - Botucatu - S.P.

Faculdade de Medicina  
Veterinária e Zootecnia  
- UNESP - Botucatu - S.P.

Departamento de Clínica  
Veterinária - Serviço de  
Patologia Veterinária

Caixa Postal - 560

CEP: 18618-000

Distrito de Rubião Júnior -  
Botucatu - S.P.

Fax: (0xx14) 821-6067

E-mail:

bandarraep@fmvz.unesp.br

### **RESUMO**

Apresentam-se neste artigo de revisão, informações básicas sobre linfomas caninos. Descrevem-se, sucintamente, definição, incidência, etiologia, sinais clínicos, estadiamento, classificação morfológica e imunofenotípica, diagnóstico e prognóstico.

**Unitermos:** linfoma, cães.

### **Definição**

Linfomas são neoplasias malignas caracterizadas pela proliferação de células originárias do tecido linfóide como linfócitos, histiócitos seus precursores e derivados<sup>3</sup>. Também chamado de linfossarcoma e linfoma maligno, é um dos tumores malignos de maior ocorrência, é o tumor do tecido hematopoiético mais comum nos cães<sup>13</sup>.

### **Incidência, Raça, Sexo, Idade**

Na espécie canina a incidência é de seis a trinta casos a cada 100.000 cães/ano<sup>13</sup>, sendo maior que na espécie humana<sup>14</sup>. O linfoma canino ocorre predominantemente em animais entre cinco e onze anos, mas há relatos em cães com menos de um ano e acima de 12 anos<sup>14</sup>.

Nos cães a incidência da neoplasia é igual em machos ou fêmeas, mas há evidências de que o fator racial deva ser considerado quando envolve animais das raças Boxer, Scottish terrier, Basset hounds, Airedale terrier, Chow chow, German shepherd, Poodle, São Bernardo, Beagle, Golden retriever e Bulldog. Raças como Dachshund, Cocker spaniels e Pomerians são pouco acometidas<sup>19</sup>.

### **Etiologia**

A etiologia deste tipo de neoplasia é desconhecida. A presença de agentes virais não foi comprovada na espécie canina, ao contrário do que acontece nos seres humanos, felinos, bovinos, roedores, aves e alguns primatas<sup>19</sup>. Fatores ambientais como exposição crônica a substâncias químicas são citados como predisponentes ao desenvolvimento de linfoma nos cães<sup>7,8</sup>.

Cães com linfoma apresentam alterações cromossômicas que resultam em amplificação gênica, promovendo o desenvolvimento de malignidade. Esse erro primário não tem relação com a classificação da neoplasia, mas com a duração da remissão do tumor e a sobrevivência do animal<sup>13</sup>.

### **Sinais clínicos**

Os sinais clínicos são, muitas vezes, inespecíficos mas, linfadenopatia indolor, perda de peso progressiva, caquexia, anorexia, edema local ou generalizado, apatia e emese são os mais frequentes. Na verdade, os sinais clínicos dependem do órgão ou órgãos envolvidos e de fatores individuais como a imunidade<sup>14,18</sup>.

**Tabela 1** - Estadiamento Clínico proposto pela Organização Mundial de Saúde<sup>5,16</sup>

Estadio	Critério
I	Envolvimento limitado a um único linfonodo ou tecido linfóide de um único órgão (exceto medula óssea).
II	Envolvimento de vários linfonodos regionais com ou sem envolvimento das amígdalas.
III	Envolvimento generalizado dos linfonodos.
IV	Envolvimento do fígado e/ou baço, com ou sem envolvimento generalizado dos linfonodos.
V	Envolvimento do sangue, medula óssea e/ou outros órgãos.

**Obs:** Os estadios são ainda, subdivididos em A (sem sinais sistêmicos) ou B (com sinais sistêmicos)<sup>6</sup>. Os sinais sistêmicos são inespecíficos, podendo ocorrer febre, letargia, anorexia, vômitos e diarreia

Animais com linfoma digestivo podem apresentar sinais gastrointestinais como vômito, diarreia e melena. Cães com comprometimento hepático e esplênico freqüentemente apresentam distensão abdominal. O acometimento de órgãos da cavidade torácica pode resultar em dispnéia, regurgitação, intolerância ao exercício, disfagia e edema da cabeça e da região cervical devido à compressão da veia cava anterior<sup>13</sup>.

Alterações hematológicas são comuns, podendo ocorrer anemia, trombocitopenia, leucopenia ou leucocitose, e linfopenia ou linfocitose. Infiltração na medula óssea e leucemização podem ocorrer, porém não com freqüência. Hipercalcemia é uma síndrome paraneoplásica que pode ocorrer em cães com linfoma devido à produção, pelas células neoplásicas, de uma substância de ação semelhante ao paratormônio<sup>13</sup>.

### Estadiamento clínico dos linfomas caninos

O estadiamento clínico é o processo de avaliação da extensão da doença neoplásica, presença de síndromes paraneoplásicas e outras enfermidades associadas. O estado geral do animal e os parâmetros fisiológicos também são considerados no estadiamento da neoplasia<sup>6,13</sup>.

O estadiamento dos linfomas caninos é realizado durante o diagnóstico clínico e serve como guia para o prognóstico e tratamento da neoplasia. Este estadiamento segue o protocolo proposto pela Organização Mundial de Saúde, descrito na Tabela 1<sup>5,16,18</sup>.

### Classificação

Os linfomas caninos são classificados anatomicamente em: multicêntricos, digestivos, tímicos, cutâneos e solitários (Tabela 2). A forma multicêntrica ocorre em mais de 80% dos casos e a digestiva é a segunda forma mais comum de linfoma canino. Freqüentemente, a forma multicêntrica envolve linfonodos periféricos e profundos, além de órgãos como fígado, baço, rins, pulmão, coração, trato gastrointestinal e medula óssea. A forma digestiva apresenta lesões no trato gastrointestinal e linfonodos regionais, podendo envolver outros órgãos abdominais como o fígado, baço e rins. O linfoma tímico usualmente acomete o timo e linfonodos regionais. O linfoma cutâneo ocorre como massas solitárias ou múltiplas na pele, podendo ser uma lesão tardia de um envolvimento

sistêmico como o que ocorre no linfoma multicêntrico. A forma solitária é aquela que envolve apenas um órgão<sup>14</sup>.

Os linfomas caninos apresentam características semelhantes aos linfomas não-Hodgkin humanos. Baseado nestes fatos, tem sido proposta a utilização das mesmas classificações morfológicas dos linfomas não-Hodgkin humanos nos linfomas caninos<sup>6,19</sup>. No homem, estas classificações são aplicadas com o objetivo de estabelecer-se o prognóstico e o tratamento para cada tipo de linfoma<sup>3</sup>.

As classificações citohistológicas mais freqüentemente utilizadas são as de Rappaport<sup>17</sup>; Lukes - Collins<sup>11</sup>; Kiel<sup>10</sup> e Working Formulation<sup>15</sup>, nas quais são considerados o padrão de crescimento (nodular ou difu-

**Tabela 2** - Classificação Anatômica dos Linfomas Caninos (Moulton, 1990)

Forma	Localização
<b>Multicêntrica</b>	Linfonodos periféricos e profundos, podendo envolver órgãos como fígado, baço, rins, pulmão, coração, trato gastrointestinal e medula óssea.
<b>Digestiva</b>	Trato gastrointestinal e linfonodos regionais. Pode envolver órgãos abdominais como fígado, baço e rins.
<b>Tímica</b>	Timo e linfonodos regionais.
<b>Cutânea</b>	Acomete a pele sob a forma de massas solitárias ou múltiplas, estas, acompanhadas ou não de envolvimento sistêmico.
<b>Solitária</b>	Envolve apenas um órgão.

**Tabela 3 - Classificação Citohistológica dos Linfomas Caninos Não-Hodkin**

<i>Working Formulation</i>	<i>Rappaport</i>	<i>Lukes – Collins</i>	<i>Kiel</i>
<b>BAIXO GRAU</b>			
<i>Linfocítico-células pequenas</i>	<i>Linfocítico, bem diferenciado</i>	<i>Linfocítico-células pequenas</i>	<i>Linfocítico</i>
		<i>Linfocítico Plasmocitóide</i>	<i>Linfoplasmocitóide</i>
<i>Folicular, predomínio de células clivadas pequenas</i>	<i>Nodular, linfocítico pouco diferenciado</i>	<i>FCC, células clivadas pequenas</i>	<i>Centrocítico</i>
<i>Folicular misto-células clivadas pequenas e grandes</i>	<i>Nodular, misto Linfocítico-Histiocítico</i>	<i>FCC, células clivadas grandes e pequenas</i>	<i>Centrocítico-Centroblástico</i>
<b>GRAU INTERMEDIÁRIO</b>			
<i>Folicular-predomínio de grandes células</i>	<i>Nodular histiocítico</i>	<i>FCC-células grandes clivadas e/ou não clivadas</i>	<i>Centrocítico</i> <i>Centrocítico-Centroblástico</i>
<i>Difuso-células pequenas clivadas</i>	<i>Difuso, linfocítico, pouco diferenciado</i>	<i>FCC Difuso-células pequenas clivadas</i>	
<i>Difuso misto-pequenas e grandes células</i>	<i>Difuso, misto linfocítico-histiocítico</i>	<i>FCC-células clivadas pequenas células grandes clivadas ou não clivadas</i>	
<i>Difuso-grandes células</i>	<i>Difuso histiocítico</i>	<i>FCC-grandes células clivadas ou não clivadas</i>	
<b>ALTO GRAU</b>			
<i>Grandes células, imunoblástico</i>	<i>Difuso histiocítico</i>	<i>Imunoblástico tipo células B ou T</i>	<i>Imunoblástico</i>
<i>Linfoblástico</i>	<i>Linfoma linfoblástico convolutas</i>	<i>Linfoma de células T</i>	<i>Linfoblástico T</i>
<i>Células não clivadas pequenas</i>	<i>Indiferenciado, Burkitt</i>	<i>FCC-células pequenas não clivadas</i>	<i>Linfoblástico B</i>

so), constituição celular (células pequenas ou grandes, clivadas ou não clivadas e diferenciação plasmocitária) e grau de malignidade (baixo, médio e alto)<sup>6,18</sup>. Dentro dessas classificações, os linfomas de alto grau, de grandes células e padrão difuso são os de maior incidência na espécie canina. Estes são mais agressivos, mas respondem melhor aos procedimentos terapêuticos<sup>9</sup>. Um qua-

dro comparativo entre as classificações citadas acima é descrito na Tabela 3.

Os linfomas caninos também são classificados quanto ao aspecto citológico (linfocítico, misto e linfoblástico) e imunológico. O linfoma linfocítico ou linfoma bem diferenciado consiste de pequenas células redondas com cromatina nuclear condensada, nucléolo evidente e

citoplasma escasso, tendo um padrão uniforme e monomórfico. O linfoma misto ou de diferenciação intermediária apresenta uma mistura de células pequenas e células intermediárias ou grandes, mas a maioria destas células são de tamanho intermediário com cromatina condensada e citoplasma moderadamente escasso. A forma linfoblástica ou pouco diferenciada consiste de células atípicas, que são maiores do que as dos dois tipos anteriores, mas não chegam ao tamanho daquelas encontradas nos linfomas histiocíticos. As células são uniformes em tamanho, apresentam núcleo redondo ou oval, cromatina condensada, nucléolo evidente e citoplasma escasso. Figuras mitóticas são mais freqüentes nesta forma de linfoma<sup>14</sup>.

A classificação imunomorfológica dos linfomas caninos é realizada através da identificação da linhagem celular da neoplasia, isto é, linfoma de células B, linfoma de células T e linfoma de células nulas (não B/não T). Esta identificação é feita utilizando-se a técnica de imunohistoquímica, empregando-se marcadores celulares específicos para cada caso. Em Medicina Veterinária, esta técnica é ainda pouco utilizada devido ao alto custo e a ausência de marcadores específicos em alguns casos<sup>12</sup>.

Até bem pouco tempo, a imunofenotipagem dos linfomas só era realizada por meio da citometria de fluxo ou métodos imunohistoquímicos em cortes de congelação<sup>1,2,6</sup>. Este tipo de procedimento limitava a amplitude dos estudos e, principalmente, impedia a realização de pesquisas retrospectivas.

Na verdade, a dificuldade da diferenciação da linhagem celular dos linfomas em material incluído em parafina, residia na ausência de um marcador eficiente para a linhagem B<sup>12</sup>.

Mais recentemente, foi descrita a aplicação de métodos imunohistoquímicos em cortes histológicos de tecido incluído em parafina, utilizando o anticorpo policlonal anti-CD3 para marcar linfomas de células T e o anticorpo monoclonal anti-mb1 (CD79a) para marcar linfomas de células B<sup>4,12</sup>.

## Diagnóstico

Os sinais clínicos apresentados, radiografias torácica e abdominal, ultrassonografia e exames laboratoriais como hemograma e dosagem de cálcio podem sugerir o diagnóstico de linfoma. A citologia aspirativa por agulha fina tem valor diagnóstico e classifica a neoplasia quanto ao tipo celular. A biópsia de uma ou mais regiões acometidas deve ser feita para confirmar o diagnóstico de linfoma e classificar histologicamente a neoplasia. Este

procedimento é essencial ao diagnóstico, pois a classificação histológica direciona o prognóstico e o procedimento terapêutico adequado<sup>13</sup>.

A imunofenotipagem pode ser feita para determinar a origem celular (linfoma de células B, T ou não B/não T), contribuindo no prognóstico e escolha da terapia.

## Prognóstico

O prognóstico de cães com diagnóstico de linfoma é sempre reservado. O estadiamento clínico feito durante o diagnóstico é essencial para se estabelecer o prognóstico de um cão com linfoma. As classificações citohistológicas utilizadas para os linfomas também são de grande importância prognóstica, visto que os diferentes tipos de linfoma apresentam comportamento, por vezes, distinto, podendo isso influenciar o prognóstico e a escolha da terapêutica. É importante ressaltar que fatores individuais como a imunidade, estado geral de cada animal e fatores relacionados à raça, sexo e idade também devem ser avaliados antes de se estabelecer o prognóstico<sup>13</sup>.

## Comentários finais

Alguns estudos comparativos entre linfomas não-Hodgkin nas espécies humana e canina, propõem a espécie canina como modelo experimental para testar terapias e procedimentos clínico-cirúrgicos contra os linfomas não-Hodgkin na espécie humana. Os estudos em questão levaram em consideração fatores etiológicos; epidemiológicos como raça, sexo, idade e condições ambientais; características clínicas; classificação morfológica; e imunofenótipo em ambas as espécies<sup>4,6,19</sup>.

De acordo com o que foi descrito, os linfomas caninos têm mostrado muitas semelhanças com os linfomas não-Hodgkin do homem, do ponto de vista epidemiológico, morfológico e imunofenotípico. Portanto, a aplicação das classificações citohistológicas e a imunofenotipagem dos linfomas caninos, além de adicionar dados ao estudo do comportamento deste tipo de neoplasia na espécie canina, permitirá avaliar a possibilidade de utilização desta espécie como modelo comparativo da doença humana.

Diante do que foi apresentado conclui-se que o linfoma canino é uma neoplasia freqüente e complexa. Portanto, estudos direcionados a este tipo de neoplasia são necessários para o melhor entendimento do seu comportamento e da sua evolução.

## SUMMARY

Basic information on canine lymphomas is reviewed in this article. Concept, incidence, aetiology, clinical signs, staging, morphologic and immunophenotypic classification, diagnosis and prognostic are described briefly.

**Uniterms:** malignant lymphoma, dogs.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - APPELBAUM, F. R.; SALE, G. E.; STORB, R.; CHARRIER, K.; DEEG, H. J.; GRAHAM, T.; WULFF, J. C. Phenotyping of canine lymphoma with monoclonal antibodies directed at cell surface antigens: classification, morphology, clinical presentation and response to chemotherapy. *Hematological Oncology*, v. 2, p. 151-68, 1984.
- 2 - CANIATTI, M.; ROCCABIANCA, P.; SCANZIANI, E.; PALTRINIERI, S.; MOORE, P. F. Canine lymphoma: Immunocytochemical analysis of fine needle aspiration biopsy. *Vet. Pathol.*, v. 33, p. 204-12, 1996.
- 3 - COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. Pathologic basis of disease, 5ª ed.; Philadelphia: W.B. Saunders. 1994. p. 634-43.
- 4 - FOURNEL-FLEURY, C.; MAGNOL, J. P.; BRICAIRE, P.; MARCHAL, T.; CHABANNE, L.; DELVERDIER, A.; BRYON, P. A.; FELMAN, P. Cytohistological and immunological classification of malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. *J. Comp. Pathol.*, v. 117, n. 1, p. 35-59, 1997.
- 5 - GRAY, K. N.; RAULSTON, G. L.; GLEISER, C. A.; et al. Histologic classification as an indication of therapeutic response in malignant lymphoma of dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, n 184, p. 814-7, 1984.
- 6 - GREENLEE, P. G.; FILIPPA, D. A.; QUIMBY, F. W.; PATNAIK, A. K.; CALVANO, S. E.; MATUS, R. E.; KIMMEL, M.; HURVITZ, A. I.; LIEBERMAN, P. H. Lymphomas in dogs. A morphologic, immunologic, and clinical study. *Cancer*, v. 66, n. 3, p. 480-90, 1990.
- 7 - HAYES, H. M.; TARONE, R. E.; CANTOR, K. P. On the association between canine malignant lymphoma and opportunity for exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Environ. Res.*, v. 70, n. 2, p. 119-25, 1995.
- 8 - HAYES, H. M.; TARONE, R. E.; CANTOR, K. P.; JESSEN, C. R.; McCURNIN, D. M.; RICHARDSON, R. C. Case-control study of canine malignant lymphoma: positive association with dog owner's use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicides. *J. Nat. Cancer Inst.*, v. 83, n. 17, p. 1226-31, 1991.
- 9 - JEGLUM, K. A. Chemoimmunotherapy of canine lymphoma with adjuvant canine monoclonal antibody 231. *Vet. Clin. North America*, v. 26, n. 1, p. 73-85, 1996.
- 10 - LENNERT, K.; STEIN, H.; KAISERLING, E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphoma. *British Journal of Cancer*, v.31 (supl. 2), p.29-43, 1975.
- 11 - LUKES, R. J.; COLLINS, R. D. Immunological characterisation of human malignant lymphomas. *Cancer*, v. 34, p. 1488-503, 1974.
- 12 - MILNER, R. J.; PEARSON, J.; NESBIT, J. W.; CLOSE, P. Immunophenotypic classification of canine malignant lymphoma on formalin-fixed paraffin wax-embedded tissue by means of CD3 and CD79a cell markers. *Ond. J. of Vet. Res.*, v. 63, p. 309-13, 1996.
- 13 - MORRISON, W. B. Cancer in dogs and cats. VONDERHAAR, M. A.; MORRISON, W. B. *In: Lymphosarcoma*. Philadelphia. p. 667- 95. 1998.
- 14 - MOULTON, J. E. Tumours in Domestic Animals. MOULTON, J. E.; HARVEY, J. W. *In: Tumours of the lymphoid and hematopoietic tissues*, London: University of California Press. p. 231- 44. 1990.
- 15 - National Cancer Institute-sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer*, v. 48, p. 2112-35, 1982.
- 16 - OWEN, L. *TNM Classification of tumours in domestic animals*. Geneva: World Health Organisation, 1980; p. 46-7.
- 17 - RAPPAPORT, H. Tumours of the Hematopoietic System. *In: Atlas of Tumour Pathology*, section 3, Fascicle 8 Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1966 p. 97-8.
- 18 - SEQUEIRA, J. L.; FRANCO, M. Características anátomo-clínicas dos linfomas caninos. *J. Anatom. Patol.*, v. 7, n. 2, p. 06-08, 1992.
- 19 - TESKE, E. Canine malignant lymphoma: A review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *Vet. Quarterly*, v. 16, n. 4, p. 209-19, 1994.