

LINFOMA DIGESTIVO EM GATO DOMÉSTICO (*Felis catus*): RELATO DE CASO

(Digestive lymphoma in domestic cat (*Felis catus*): Case report)

Ivan Felismino Charas SANTOS^{*1,2}, Maira Duarte Del POENTE³, Giovanna Cristina BROMBINI⁴

1. Docente Cirurgia Animal. Faculdade de Veterinária. Universidade Eduardo Mondlane. Moçambique
2. Pós-Doutorando em Cirurgia Animal (Bolsita Fapesp), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ). Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu. São Paulo. Brasil
3. Médica Veterinária Autônoma, São Paulo, Brasil
4. Mestranda em Biotecnologia Animal. FMVZ. UNESP. Botucatu. São Paulo. Brasil

RESUMO

O objetivo do trabalho foi descrever um caso de linfoma digestivo em uma gata de 12 anos de idade, sem raça definida, com sorologia negativa para leucemia felina (FeLV) e imunodeficiência felina (FIV). Durante o exame físico foi observado desidratação moderada e dor abdominal. No exame transabdominal ultrassonográfico foi observado esplenomegalia e áreas anecogênicas dispersas na região do corpo e cabeça esplênica, moderada vascularização, sendo sugestivo a neoplasia. A neoplasia foi classificada como linfoma esplênico, do tipo linfoma linfoblástico. O exame imunofenotípico, classificou o linfoma como linfoma das células B. A neoplasia foi tratada com quimioterapia combinada de sulfato de vincristina e prednisolona, seguida de esplenectomia total. O animal demonstrou melhorias após o tratamento, e três meses após foi diagnosticado linfoma hepático, e o proprietário optou pela eutanásia. Existe a necessidade da terapia antineoplásica no controle do linfoma digestivo, com o objetivo de aumentar a qualidade de vida e sobrevida do paciente. Foi possível observar o linfoma digestivo de grau alto e com alto índice de mitose, em uma gata com idade acima a 10 anos e sem associação à infecção por FIV ou FeLV.

Palavras-chaves: Baço, Fígado, Felino, Neoplasia, Quimioterapia.

ABSTRACT

This study aimed to describe a digestive lymphoma in a female cat with twelve years old, cross breed and negative for feline leukemia (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV). During physical examination was observed a moderate dehydration and abdominal pain. During transabdominal ultrasound was observed a spleen size increase with anecogenic areas with moderate vascularization, suggestive for tumor. Histopathologic examination of tumor was spleen lymphoma - lymphoblastic lymphoma. Immunohistochemical examination classification was B lymphocytes cells tumor. Chemotherapy with vincristine sulphate and prednisone, followed by total splenectomy was performed. Animal demonstrated improvements after treatment and three months after was diagnosed a liver lymphoma and the owner asks for euthanasia. The present case report shows necessity of chemotherapy to control this type of tumor, to increase the quality and patient survival. Digestive lymphoma with high rate of mitosis can be observed in cat with over 10 years old without being associated with infection by FIV or FeLV.

Keywords: Spleen, Liver, Feline, Neoplasm, Chemotherapy.

* Endereço para correspondência:

Universidade Estadual Paulista (UNESP). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ). Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária. Distrito de Rubião Jr. s/n. Botucatu. São Paulo. CEP: 18618-970.

E-mail: ivansantos7@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Os linfomas são tumores malignos de origem hematopoiética e acometem os linfonodos ou outros órgãos viscerais, como o fígado e o baço (Vail, 2008). São observados em gatos domésticos, representando cerca de 90% dos casos, com incidência estimada de 200 casos para cada 100 000 (Vail, 2008; North & Banks, 2009). Segundo Helfand & Vail (1998), o FeLV é considerado o principal agente causador do linfoma felino na América do Norte e na Europa, e 70% desses casos estão associados ao FeLV. Existe, também, uma relação entre o FIV e a incidência do linfoma (North & Banks, 2009). O linfoma felino é observado em gatos com menos de seis anos e positivos para FIV e para o FeLV, ou em gatos negativos para ambos os vírus, mas com idade acima de 10 anos (Vail, 2008; North & Banks, 2009).

Os linfomas são classificados de acordo com o padrão histológico, localização anatômica e classificação imunofenotípica: linfoma T, linfoma B e linfoma T/B. A classificação histológica é realizada utilizando os protocolos da Working Formulation e a classificação de Kiel propostas para o Linfoma Não Hodgkin (LNH) Humano (Vail, 2008). A classificação de Kiel, para além dos padrões morfológicos, utiliza a imunofenotipagem, sendo recente e limitada em gatos. A mesma classificação os classifica em Linfomas T ou B (Mestrinho et al., 2007; Vail, 2008). Quanto a classificação anatômica, os linfomas são classificados em multicêntrico, tímico, digestivo, cutâneo e solitário (extranodal) (Vail, 2008).

Antes de estabelecer o tratamento, para além dos padrões morfológicos, deve-se ter em conta o estágio clínico da neoplasia, visto que ser um fator determinante para o tempo de sobrevida do paciente (Mestrinho et al., 2007; North & Banks, 2009). Os sinais clínicos não são específicos, variando de acordo com o órgão acometido. Porém, é observado perda de

peso progressiva, apatia, diarreia crônica e êmese. O diagnóstico requer uma avaliação sorológica para o FIV e FeLV e exame de ultrassonográfico, tomografia computadorizada e ressonância magnética (Vail, 2008). O diagnóstico definitivo é realizado por meio de exame histopatológico (Dalek et al., 2009).

O tratamento de eleição é a quimioterapia combinada, tendo como objetivo o aumento da sobrevida do animal, embora, em determinados locais anatômicos seja mais apropriado associar com a radioterapia ou cirurgia (North & Banks, 2009; Timothy et al., 2010). Em gatos, o tratamento dos linfomas consiste no uso do protocolo com ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, citosina arabinosídeo (COP) (Lanore & Delprat, 2004; Dalek et al., 2009). Segundo Amorim et al. (2006) o protocolo com vincristina, ciclofosfamida, prednisolona, doxorubicina (COAP) demonstrou melhores resultados. O tratamento cirúrgico é eficaz nos estágios I e II do linfoma, ou quando o mesmo se localiza em órgãos isolados. Embora muitos pacientes respondam favoravelmente à quimioterapia combinada, a recidiva do tumor é comum (Dalek et al., 2009; Seo et al., 2011). Ao contrário dos cães, o prognóstico em gatos é estabelecido pela extensão e localização do linfoma (De Nardi et al., 2008; Schwinger et al., 2012). Os gatos sorologicamente negativos a FeLV e FIV e que alcançam remissão com os protocolos combinados de quimioterapia, possuem maior tempo de sobrevida, variando entre cinco a sete meses (Vail, 2008; Seo et al., 2011).

Visto que o linfoma digestivo em gatos é escasso na literatura associado às controvérsias no que diz respeito ao tratamento; e o mesmo ser observado em gatos com sorologia positiva a FeLV e/ou FIV, objetiva-se relatar um caso de linfoma digestivo em uma gata de 12 anos de idade, sorologicamente negativo para FeLV e FIV.

RELATO DO CASO

Foi atendida em clínica veterinária particular, uma gata previamente submetida ao procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia, sem raça definida, 12 anos idade e pesando 5 kg. O relato do caso foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), UNESP, campus de Botucatu, SP, com protocolo número 57/2012 - CEUA.

Durante o exame físico foi observada desidratação moderada, dor abdominal e presença de neoformações no baço durante a palpação. Foi coletado sangue e depositado em tubo plástico contendo anticoagulante (EDTA) para realização do eritrograma, leucograma e contagem de plaquetas. O sangue para o exame bioquímico sérico (alanina aminotransferase ALT, aspartato aminotransferase AST, fosfatase alcalina FA, ureia, creatinina proteínas totais e albumina) foi colocado em tubo de plástico sem anticoagulante, e o soro foi analisado com o kit comercial Katal. A urina foi coletada por cistocentese para posterior exame. Os valores do hemograma, das provas bioquímicas séricas e da urinálise permaneceram dentro dos limites normais da espécie.

Foi realizado um exame transabdominal ultrassonográfico, e foi observado esplenomegalia, contornos irregulares, áreas hiperecogênicas e anecogênicas dispersas. O baço mediu 3,71 X 2,62 cm e 1,55 X 1,40 cm, na região do corpo e cabeça esplênica, respectivamente; e moderada vascularização, sugestivo a formação neoplásica. A sorologia foi negativa para FeLV e FIV, pelo teste ELISA e por imunofluorescência indireta. Em seguida, realizou-se uma citologia aspirativa com agulha fina (CAAF), guiada por ultrassom, e biópsia. O exame histopatológico evidenciou densa população de células pequenas e médias de formato arredondado, exibindo um

citoplasma escasso e núcleo redondo não clivado, com um a três nucléolos e diversas figuras de mitose, sendo algumas atípicas. As células permaneciam distribuídas em mantos com compressão de ocasionais folículos linfóides remanescentes, neutrófilos degenerados e percussores hematopoiéticos (Fig. 1A e 1B). De acordo com o resultado histopatológico, a neoplasia foi classificada como sendo linfoma linfoblástico de grau alto de malignidade, estágio IV (subestágio b). Os exames imunohistoquímicos revelaram positividade ao marcador de linfoma de células B (CD79a). Após o diagnóstico histopatológico, optou-se pela realização de quimioterapia combinada, utilizando o protocolo OP (vincristina e prednisolona) (Lanore & Delprat, 2004) e esplenectomia total. A vincristina (Oncovin[®], Laboratórios GSK, USA) foi utilizada na dose de 0,75 mg/m² IV, cada sete dias até regressão tumoral. A prednisolona (Meticorten[®], Splough, Inglaterra) foi utilizada na dose de 1 mg/kg PO, diariamente, durante 28 dias, seguido da mesma dose a cada 48 horas.

Quarenta e cinco dias após o início da quimioterapia, o animal foi submetido ao exame ultrassonográfico abdominal, e o baço mediu 2,7 X 2,22 cm e 1,05 X 1,20 cm, na região do corpo e cabeça esplênica, respectivamente, contornos irregulares, pequenas áreas hiperecogênicas dispersas, e moderada vascularização. O animal foi submetido à medicação pré-anestésica com carprofeno (Rimadyl[®], Pfizer, Brasil), 4,4 mg/kg SC, sulfato de morfina (Morfina Labesfal[®], Labesfal Laboratórios, Brasil) 0,3 mg/kg SC e acepromazina (Aceprom[®], Vetnil, Brasil), 0,05 mg/kg SC. A indução anestésica foi realizada com propofol (Diprivan[®], AstraZeneca, Brasil), 2,5 mg/kg IV e a manutenção anestésica com isoflurano (Forene[®], Abbott Laboratories, UK). Foi realizado a esplenectomia total, com remoção do linfonodo regional para posterior exame histopatológico. Não foi observado presença

de nódulos ou massas em outros órgãos durante a laparotomia exploratória.

O exame anatomopatológico revelou o baço com diversos nódulos esbranquiçados e fibrosos, cujos diâmetros variaram entre 1 a 2,5 cm (Fig. 2). O linfonodo regional não apresentou quaisquer alterações histopatológicas. O paciente teve alta hospitalar e foi-lhe prescrito enrofloxacin (Enrotrat[®], Merial, Brasil), 1 mg/kg PO a cada 24 horas, por 10 dias e carprofeno (Rimadyl[®], Pfizer, Brasil), 4,4 mg/kg PO, a cada 24 horas, por sete dias. O animal retornou três e sete dias após o procedimento cirúrgico. Não foi observada qualquer alteração de importância clínica, sendo retirados os pontos de sutura no sétimo dia após a cirurgia.

Cinco meses após, o paciente retornou com icterícia, emagrecimento progressivo e apatia. No exame transabdominal ultrassonográfico foi observado hepatomegalia e áreas hipocogênicas dispersas com ecogenicidade aumentada e vascularização, compatível com formação neoplásica. Posteriormente, foi realizada CAAF hepático, guiada por ultrassom. O exame citopatológico revelou elevado número de linfócitos imaturos com núcleo arredondado não clivado, exibindo entre um a três nucléolos evidentes e intensa figura de mitoses. Os achados foram compatíveis com linfoma linfoblástico. De acordo com resultado do exame citopatológico, o proprietário optou pela eutanásia.

DISCUSSÃO

As classificações do linfoma utilizadas no presente relato foram baseadas na classificação de Kiel. A mesma classifica as neoplasias de acordo com os padrões morfológicos e com o painel imunohistoquímico, restrito na imunofenotipagem; na classificação da malignidade de acordo com os órgãos acometidos, no estágio da neoplasia e na classificação anatômica (Vail, 2008). De

acordo com os resultados histopatológicos, o linfoma foi classificado como sendo linfoma linfoblástico de grau alto de malignidade, estágio IV (subestágio b), visto que ocorreu acometimento do fígado e baço e apresentou sinais clínicos da doença (subestágio b) (Vail, 2008).

Diferentemente da Medicina Humana, a imunofenotipagem dos linfomas na Medicina Veterinária ainda é recente e pouco utilizada (Jackson et al., 1996). Estas restrições estão associadas à necessidade de um laboratório específico para o uso da técnica, disponibilidade e escassez de anticorpos específicos para os animais domésticos (Mestrinho et al., 2007). O estudo imunofenotípico e a classificação histológica do linfoma são importantes porque fornecem informação sobre o prognóstico, como também, orientam na melhor escolha do tratamento, clínico ou cirúrgico (Mestrinho et al., 2007; Antunes et al., 2011).

Visto que o linfoma foi classificado como linfoma de grau alto de malignidade, a probabilidade de responder ao protocolo quimioterápico combinado seria alta (Mestrinho et al., 2007). Por outro lado, por ser um linfoma de células B, esperava-se uma resposta baixa ao tratamento quimioterápico combinado. No presente caso, ocorreu uma resposta ao tratamento quimioterápico, visto que se observou uma diminuição do tamanho do linfoma esplênico.

A imunofenotipagem em gatos não é considerada um fator de prognóstico seguro, como se têm observado em cães e pacientes humanos, visto que os gatos que não recebem nenhum tipo de tratamento entram em óbito, entre quatro a seis semanas após o diagnóstico (Vail, 2008).

Em geral, os linfomas de grau baixo têm tendência para ocorrer em gatos com idade acima de 10 anos, e os de grau alto tendem a ocorrer em gatos com menos de seis anos de idade (Mestrinho et al., 2007), contrariamente do presente caso. Segundo Vail

(2008), os linfomas de grau alto foram associados aos gatos com sorologia positiva ao FeLV, enquanto o linfoma de grau baixo foram associados a felinos negativos ao FIV (Vail, 2008; Cunha et al., 2010), contrariamente observado no presente relato, pois o animal foi negativo para FIV e FeLV.

Foi apresentado ao proprietário a possibilidade de se realizar a quimioterapia, utilizando o protocolo OP (Lanore & Delprat, 2004), seguida de esplenectomia total. A quimioterapia utilizando o protocolo OP apresentou uma remissão completa em 75% a 80% dos casos estudados (Lanore & Delprat, 2004; Dalek et al., 2009). Porém, no presente relato não ocorreu remissão, enquadrando-se nos 20% a 25% dos casos sem remissão completa. Por outro lado, melhores resultados seriam obtidos adicionando ao protocolo OP a doxorrubicina (Lanore & Delprat, 2004). A ciclofosfamida e a doxorrubicina não foram adicionadas ao protocolo devido aos efeitos colaterais em gatos (Vail, 2008), contrariamente do citado pela literatura (Lanore & Delprat, 2004).

Após 45 dias do início do tratamento quimioterápico foi observada a diminuição do tamanho da neoplasia em 38% e 46%, na região do corpo e cabeça esplênica, respectivamente, e realizada a cirurgia de acordo com a literatura (Dalek et al., 2009). Sem qualquer tipo de tratamento, a média de sobrevida é de um a dois meses em gatos (Vail, 2008). Por outro lado, gatos tratados com quimioterapia combinada associada ou não a cirurgia, possuem uma expectativa de vida entre seis a nove meses (Amorim et al., 2006; Vail, 2008). Gatos que não alcançam uma remissão completa normalmente não sobrevivem mais que um ano (Amorim et al., 2006). Utilizando o protocolo OP seguida da esplenectomia, o animal sobreviveu por cinco meses até a realização da eutanásia.

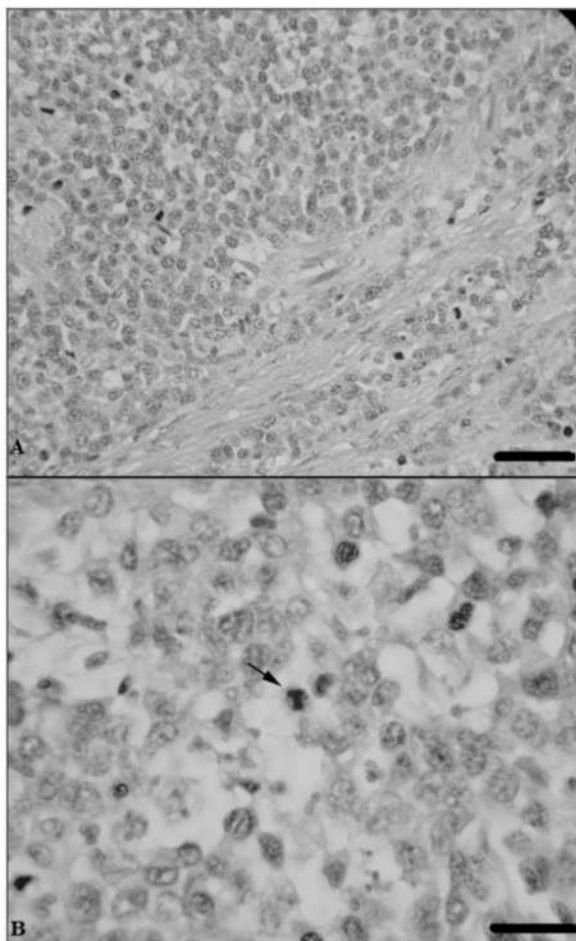


Figura 1. A – Fotomicrografia, evidenciando uma densa população monótona de células redondas. B - Células com citoplasma escasso e núcleo redondo não clivado, apresentando entre um a três nucléolos e figuras atípicas e mitose (HE. 10x e 40x) [Barra: 100 μ m] (Ivan Santos, 2012).

CONCLUSÕES

Evidencia-se a necessidade da terapia antineoplásica no controle do linfoma digestivo, com objetivo de aumentar a qualidade e a sobrevida do paciente. É possível a ocorrência do linfoma digestivo, de grau alto em gato com idade superior a 10 anos, com sorologia negativa para FIV ou FeLV. A quimioterapia combinada associada à cirurgia pode ser realizada como forma de prevenir futuras disseminações do tumor e aumentar a sobrevida do paciente. Posteriores pesquisas deverão ser realizadas para que as lacunas

existentes no que diz respeito à estratégia de tratamento sejam elucidadas.



Figura 2. Baço com diversos nódulos na cabeça e corpo esplênico (setas brancas), em gata de 12 anos diagnosticada com linfoma esplênico (Ivan Santos, 2012).

REFERÊNCIAS

AMORIM, F.V.; ANDRADE, V.M.; SOUZA, H.M. Linfoma mediastinal em gatos relato de caso. *Clín Vet.*, v.63. pp. 68-74, 2006.

ANTUNES, M.P.; MATILDE, K.S.; ROMÃO, F.G. Linfoma nasal felino - relato de caso. *Vet Zoo.*, v.18. pp. 359-365, 2011.

CUNHA, F.M.; SILVEIRA, L.G.; XAVIER J.G. Linfoma tegumentar felino - relato de caso. *Clín Vet.*, v.15. pp. 68-72, 2010.

DALEK, C.R.; CALAZANS, S.G; NARDI, A.B. Linfomas. In: DALEK, C.R.; NARDI, A.B e RODASKI, S. (Ed). **Oncologia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca. pp. 482-499, 2009.

De NARDI, C.D.; CEZARINO, P.F.; QUEIROZ C.N. Linfoma alimentar em cão – relato de caso. *Vet Zoo.*,v. 5. pp. 42-44, 2008.

HELFAND, S.C.; VAIL, D.M. Sistema Hematopoético. In: SLATTER, D. (Ed).

Manual de cirurgia de pequenos animais. 2 ed. São Paulo: Manole. pp. 2505-2512, 1998.

JACKSON, M.L.; WOOD, S.L.; MISRA, V.; HAINES, D.M. Immunohistochemical identification of B and T lymphocytes in formalin-fixed, paraffin-embedded feline lymphosarcoma: reaction to feline leukaemia virus status, tumor site and patient age. *Can J Vet Res.*, v.60. pp. 199-204, 1996.

LANORE, D.; DELPRAT, C. **Princípios gerais para memorizar. Quimioterapia Anticancerígena**. 1 ed. São Paulo: Roca. p. 7, 2004.

MESTRINHO, L.A.; ALVES, A.C.; PARREIRA, P.; ONÇA, R.J.; SOUSA, M.J. Linfoma de células B localizado na cavidade oral num felídeo – caso clínico. *Rev Lus Ciên Med Vet.*, v.1. pp. 16-20, 2007.

NORTH, SM.; BANKS, T.A. **Small Animal Oncology**. Philadelphia: Elsevier. pp. 121-145, 2009.

SCHWINGER, R.; REIS, F.; ZANARDI, V.A. Central Nervous system lymphoma: Magnetic resonance imaging features at presentation. *Arch Neuropsi.*, v.70. p. 101, 2012.

SEO, K.W.; CHOI, U.; LEE, J.B. Central Nervous System Relapses in 3 dogs with B-cell lymphoma. Case Report. *Can Vet J.*, v.52. pp. 778-783, 2011.

TIMOTHY, J.S.; MACKENZIE, P.; STEINBERG, H. Treatment of feline gastrointestinal cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *J Am Anim Hosp Assoc.*,v. 46. pp. 413-417, 2010.

VAIL, D. Neoplasia linfoide. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. (Ed). **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. 3 ed. São Paulo: Roca. pp. 297-303, 2008.