

Linfoma multicêntrico em cavalo: relato de caso

Multicentric lymphoma in horse: case review

Thais Gislon da Silva,* Ivan Deconto,** Peterson Dornbusch,** Ivan Roque de Barros Filho,** Renato Silva de Souza**

Resumo

Neoplasias hemolinfáticas em cavalos são relativamente incomuns, porém o linfoma é o mais frequente, sendo relatado desde a fase neonatal a animais com idade avançada. O linfoma em cavalos é uma doença que apresenta diferenças entre indivíduos incluindo sinais clínicos, curso da doença, resultados laboratoriais e achados patológicos. Os sinais clínicos variam de acordo com a localização da neoplasia, porém os mais comuns são depressão, perda de peso progressiva e linfadenopatia, podem estar associados com edema ventral, angústia respiratória, febre, anemia, cólica branda ou diarreia. Os linfomas são classificados anatomicamente em generalizado ou multicêntrico, alimentar ou intestinal, mediastinal ou tímica e cutânea. Podem ocorrer síndromes paraneoplásicas e geralmente é realizada a eutanásia devido à debilidade em que o animal se encontra. Este estudo é um relato de caso sobre um cavalo macho encaminhado para o Setor de Grandes Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná com histórico e sinais de pneumonia, anorexia e emagrecimento progressivo. Ao exame físico foram observadas alterações clínicas como taquicardia, taquipnéia, linfadenopatia de linfonodos submandibular e pré-escapulares e edema ventral; o perfil hematológico mostrou hiperfibrinogenemia, neutrofilia e linfopenia e a biópsia aspirativa dos linfonodos alterados não foi conclusiva, porém sugestivo a linfoma. O animal veio a óbito 13 dias após a internação por piora do quadro sendo realizado o exame de necropsia. Posteriormente, com os achados necroscópicos e histopatológicos foi confirmado o diagnóstico de linfoma multicêntrico.

Palavras-chave: equinos, linfadenopatias, neoplasias hemolinfáticas.

Abstract

Relatively hemolymphatic tumors are uncommon in horses, but the lymphoma is the most frequent being reported from the early neonatal animals until advanced age. Lymphoma in horses is a disease which differs between animals including clinical signs, illness course, laboratory and pathologic findings. Clinical signs vary depending on tumor location, but the most common are depression, progressive weight loss and lymphadenopathy, may be associated with ventral edema, respiratory distress, fever, anemia, mild colic and diarrhea. Lymphomas are anatomically classified in generalized or multicentric, alimentary or intestinal, mediastinal or thymic and cutaneous. Paraneoplastic syndromes can occur and is usually performed euthanasia by the weakness of the animal. This study is a case report of a male horse sent to the Department of Large Animal Veterinary Hospital of Federal University of Paraná with a history and signs of pneumonia, anorexia and progressive weight loss. On physical examination, clinical changes such as tachycardia, tachypnea, lymphadenopathy, submandibular and pre-scapular lymph nodes and ventral edema were present. The blood profile showed hyperfibrinogenemia, neutrophilia and lymphopenia. Abnormal lymph node aspiration biopsy was inconclusive, but suggestive of lymphoma. The animal died 13 days after hospitalization for illness worsening and necropsy was realized. Later, with the necropsy and histopathological findings, diagnosis of multicentric lymphoma was confirmed.

Keywords: equine, lymphadenopathy, hemolymphatic tumors.

Introdução

O linfoma é a neoplasia hemolinfática de maior incidência, variando entre 1,3 a 4% de todas as neoplasias que acometem equinos (Sundberg et al., 1977; Baccarin et al., 2011). Foram registrados 7 casos brasileiros em 5 anos (Baccarin et al., 2007; Dória et al., 2008; Consenza et al., 2010; Corrêa et al., 2010; Manso Filho et al., 2012; Soares et al., 2012; Amaral et al., 2012). Esta neoplasia apresenta manifestações variáveis e multilocalizadas, podendo apresentar diferentes sinais clínicos,

progressão da doença, achados laboratoriais e histopatológicos (Smith, 2006; Meyer et al., 2006). É encontrado em animais de todas as idades e não tem predisposição por sexo ou raça. Os linfomas são classificados anatomicamente em generalizado ou multicêntrico, alimentar ou intestinal, mediastinal ou tímico e cutâneo (Savage, 2008). Normalmente, os tumores são multicêntricos com envolvimento de nódulos linfáticos, órgãos torácicos e abdominais. Podem ocorrer tumores solitários extranodais em língua, bexiga, membros e ovários, porém são bem menos frequentes do que os multicêntricos (Harvey, 2001).

* Mestranda em Ciências Veterinárias na Universidade Federal do Paraná. Curitiba, Paraná, Brasil. Autor para correspondência: E-mail: Tha.gislon@gmail.com

** Professor da Universidade Federal do Paraná. Departamento de Medicina Veterinária. Curitiba, Paraná, Brasil.

Os sinais clínicos mais comuns são depressão, perda de peso progressiva e linfadenopatia. Podem estar associados a edema ventral, angústia respiratória, febre, anemia, cólica branda ou diarreia (Lawn, 2005; Smith, 2006; Sanz et al., 2010).

Podem ocorrer condições paraneoplásicas como: anemia hemolítica imunomediada, trombocitopenia, neutropenia, prurido e alopecia. Foram encontrados alguns casos de animais com neutrofilia provavelmente devido a processos inflamatórios secundários a necrose neoplásica. Na maioria dos cavalos com linfoma multicêntrico é realizada eutanásia devido à rapidez da deterioração do estado clínico geral do paciente. Em casos de linfoma cutâneo, os animais sobrevivem de meses a anos com remissão e reincidência das massas neoplásicas (Smith, 2006). As opções de tratamento para esta neoplasia são: excisão cirúrgica, radioterapia ou administração de quimioterápicos, porém somente de modo paliativo (Taintor e Schleis, 2011; Gerard et al., 2010; Schnoke et al., 2012). Há relatos de administração de corticoides com o intuito de involução das massas (Park, 2011). Este artigo tem o intuito de relatar o caso de linfoma multicêntrico em um cavalo atendido no HV da Universidade Federal do Paraná.

Relato de caso

Um cavalo, macho, sem raça definida, de seis anos de idade com 345 kg, foi encaminhado ao Setor de Grandes Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná com histórico e sinais clínicos de pneumonia, anorexia e emagrecimento progressivo. O animal apresentou adenite equina há dois meses. Ao exame físico foram observadas congestão das mucosas conjuntivais e oral, taquicardia (68 bpm), taquipneia (48 mpm), temperatura corporal de 39°C, hipomotilidade intestinal, edema ventral abdominal (Figura 1) e torácico, linfonodos submandibular, pré-escapulares (Figura 2) e inguinais com aumento de volume e sem reação dolorosa à palpação, e petéquias no prepúcio e cartilagem da orelha (pina).

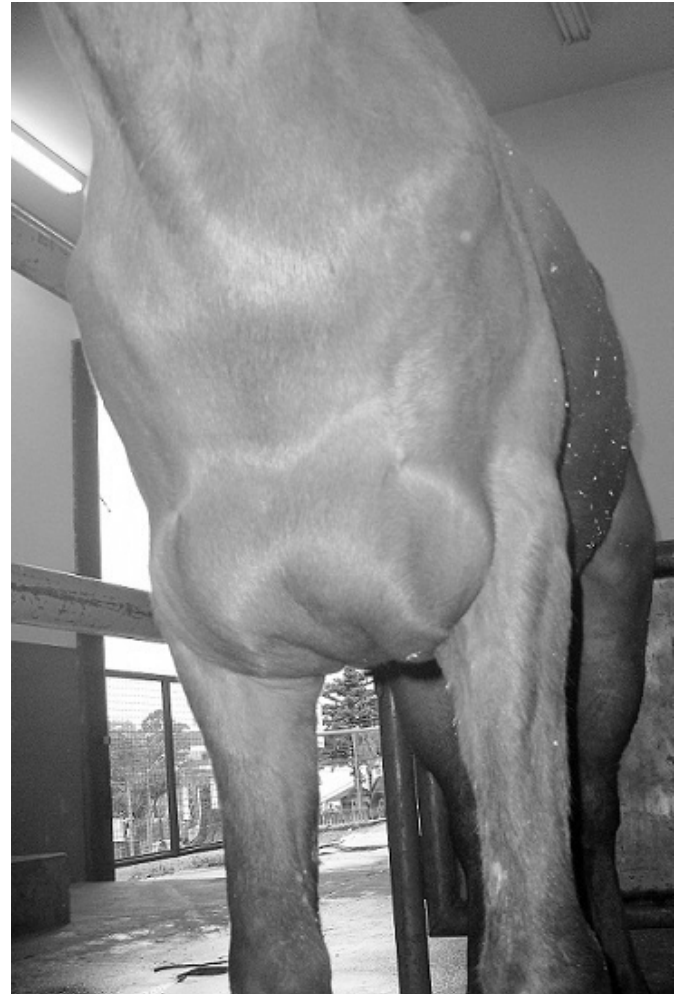


Figura 2: Edema ventral torácico (seta preta) e linfadenopatia de linfonodos pré-escapulares (seta branca)



Figura 1: Presença de edema ventral (seta)

O perfil hematológico apresentou, conforme os valores de referências de Weiss e Wardrop (2010), hiperfibrinogenemia, neutrofilia discreta e linfopenia (Tabela 1), como relatado em outros casos de linfoma (Smith, 2006; Sanz et al., 2010). Com relação aos parâmetros bioquímicos, seguindo os valores de referência de Kaneco (2008), os indicadores de função renal estavam alterados com aumento dos níveis de ureia e creatinina, creatina quinase (CK) também se apresentava com valor alto, assim como a Gama-glutamil transferase (GGT) (Tabela 2).

Tabela 1: Hemograma, proteína plasmática total e fibrinogênio

ERITROGRAMA	Valor Absoluto	Valor de Referência
Eritrócitos (milhões/ uL)	8,8	6,8 a 12,9
Hematócrito (%)	46	32 a 53
Hemoglobina (g/dL)	17	11 a 19
VGM (u ³)	52	37 a 59
CHGM (%)	37	31 a 37
LEUCOGRAMA		
Leucócitos Totais	11.000	5.500 a 14.300
Segmentados (cel/dL)	9130	2260 - 8580
Bastonetes (cel/dL)	220	0 a 100
Metamielócitos (cel/dL)	0	0
Linfócitos (cel/dL)	990	1.500 - 7.700
Eosinófilos (cel/dL)	440	0 a 1.000
Monócitos (cel/dL)	110	0 a 1.000
Basófilos (cel/dL)	110	0 a 290
PROTEÍNA PLASMÁTICA TOTAL (g/dL)	7,0	6,2 -7,9
PLAQUETAS/CAMPO	8	10-25
FIBRINOGENIO (g/dL)	0,6	0,2 - 0,4

Tabela 2: Valores de exames bioquímicos

	Valor	Valor de Referência
Uréia (mg/dl)	84	10 – 24
Creatinina (mg/dl)	3,3	1,2 - 1,9
CK (UI/L)	1021	2,4 – 23,4
GGT (UI/L)	21	4,3 - 13,4
AST (UI/L)	198	226-366

Com o histórico de adenite equina, o animal foi tratado com enrofloxacina na dose de 5 mg/kg e penicilina na dose de 20.000 UI/kg, ambos uma vez ao dia por 13 dias, para a pneumonia, uma vez que não foi descartada a possibilidade de adenite bastarda como descrito por Moraes et al., 2009. Fluidoterapia (Ringer com lactato e glicose 5%) com 7 litros por dia nos últimos três dias, pois até então o animal se alimentava normalmente, e administração diária de 10 ml de Diuzon® (dexametasona e triclormetiazida) por via intramuscular durante 12 dias foram realizadas para auxiliar na redução do edema.

O tratamento não responsivo, e a presença de linfadenopatia,

emagrecimento progressivo, neutrofilia e linfopenia, hiperfibrinogenemia e edema ventral levaram à realização de biópsia aspirativa com agulha fina de linfonodos alterados distintos, submandibular e pré-escapular, pela suspeita de linfoma. Com a coloração de Wright, utilizado em citologias (Kusewitt e Rush, 2009), foram observadas na lâmina uma quantidade relativamente grande do número de linfoblastos apresentando moderada a acentuada anisocitose e anisocariose. O núcleo é arredondado, contém 1-5 nucléolos e alguns macronúcleolos. Observou-se moderado número de mitoses e pequeno número de linfócitos, sendo a amostra sugestiva de linfoma. O animal veio a óbito 13 dias após a entrada no HV-UFPR.

Após o óbito, a necrópsia foi realizada e foram observadas características sugestivas de linfoma multicêntrico. Na cavidade torácica havia aproximadamente 10 litros de líquido sanguinolento e turvo (Figura 3). Cranial à base do coração havia uma neoformação irregular, medindo aproximadamente 15 x 10 x 10 cm, avermelhada e aderida à região dorsal da cavidade (Figura 4). Os pulmões estavam pesados, com a superfície brilhante, lisa e áreas multifocais vermelhas a negras em

lobos caudais, enquanto os lobos craniais estavam hiperêmicos. A rede linfática apresentava-se com os linfonodos aumentados de tamanho (Figuras 5 e 6), multilobulados, macios e de coloração branco-amarelada, sendo os pré-escapulares, inguinais, mesentéricos e mediastínicos os mais comprometidos, que são achados compatíveis com linfoma (Smith, 2006; Germann et al., 2008).

Na cavidade abdominal o estômago apresentava lesões ulcerativas distribuídas pela mucosa e os demais órgãos não apresentavam alterações macroscópicas.

**Figura 3:** Presença de líquido sanguinolento na cavidade torácica

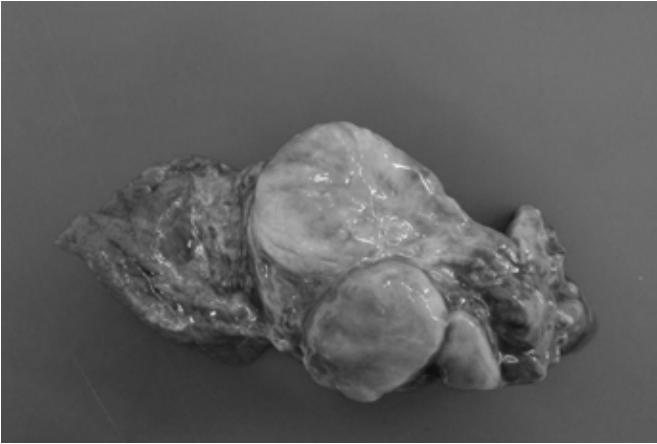


Figura 4: Neoformação próxima ao coração (seta)



Figura 5: Linfonodo pré-escapular aumentado

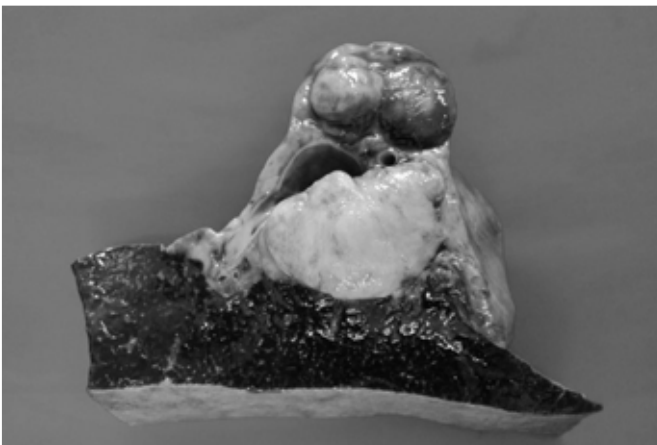


Figura 6: Linfonodos mesentéricos aumentados aderidos ao baço

O exame histopatológico do animal resultou em expansão e desorganização da arquitetura tecidual dos linfonodos pela proliferação neoplásica monomorfa constituída por células redondas grandes apresentando moderada a acentuada

anisocitose e anisocariose, núcleos arredondados, cromatina fina e nucléolos proeminentes. Numerosas mitoses são observadas. As mesmas células neoplásicas foram observadas em cortes histológicos de baço, fígado, coração, diafragma (Figura 7), estômago e pulmão, confirmando o diagnóstico de linfoma multicêntrico. No pulmão, além do infiltrado de linfócitos neoplásicos, havia a presença de edema e hemorragia moderada.

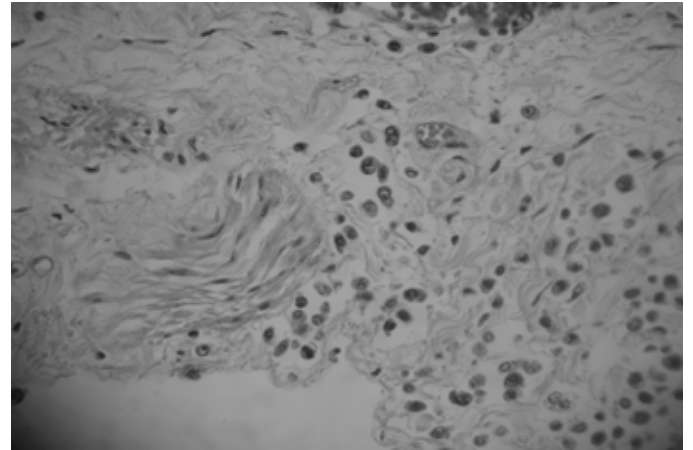


Figura 7: Exame histopatológico do diafragma: presença de infiltrado de linfócitos neoplásicos

Discussão

O animal apresentava histórico de adenite equina e esta é uma enfermidade causada pelo *S. equi* que acomete o trato respiratório e linfonodos submandibulares e retrofaríngeos. É uma doença de alta morbidade e baixa mortalidade, porém pode causar complicações como garrotilho bastardo, púrpura hemorrágica e empiema da bolsa gútural (Moraes et al., 2009)2009. Por isso, no diagnóstico diferencial inicial suspeitou-se de garrotilho bastardo e púrpura hemorrágica que condiziam com os sinais clínicos apresentados pelo animal.

O garrotilho bastardo é a disseminação do *S. equi* a outros linfonodos provocando abscessos em qualquer parte do corpo cuja ruptura pode causar septicemia e morte do animal (Moraes et al., 2009)2009. Devido à gravidade do caso, a opção de garrotilho bastardo foi aceita e terapia para tal afecção foi iniciada.

A segunda opção foi púrpura hemorrágica por ser também uma complicação da adenite e os sinais clínicos serem semelhantes ao do paciente. A púrpura é uma vasculite aguda imunomediada que ocorre, normalmente, em animais velhos acometidos por garrotilho devido à precipitação nos capilares por imunocomplexos formados por anticorpos e frações do agente (Moraes et al., 2009)2009. Segundo Campos et al. (2008), os sinais clínicos comuns são edema, linfadenopatia, petéquias e aumento da frequência cardíaca. Os outros sinais clínicos encontrados neste relato também condizem com esta enfermidade, pois a púrpura pode acometer rins e o trato gastrointestinal, apresentar reações inflamatórias sistêmicas e aumento de enzimas séricas musculares pela agressão devido ao edema ou à lise do tecido pelo emagrecimento progressivo.

Apesar de os sinais clínicos indicarem a possibilidade de ser púrpura hemorrágica, não foram encontrados indícios no exame

histopatológico que confirmasse a suspeita. E com a realização do aspirado dos linfonodos anormais, método normalmente utilizado para se obter a confirmação diagnóstica *ante mortem* (Taintor e Schleis, 2011), foram observadas alterações sugestivas de linfoma, descartando a púrpura e o garrotilho bastardo do diagnóstico diferencial. O protocolo terapêutico, então, foi alterado para terapia suporte.

Portanto, as alterações encontradas no animal são resultado da generalização de linfócitos neoplásicos. Segundo Smith (2006), a neutrofilia discreta e a hiperfibrinogenemia são decorrentes da resposta inflamatória em resposta a infiltração neoplásica. Ou seja, os sinais respiratórios foram decorrentes de infiltração de linfócitos neoplásicos. Os exames bioquímicos podem demonstrar padrões alterados pela presença de células malignas em órgãos internos (Smith, 2006), assim como no caso relatado no qual os níveis de ureia, creatinina e GGT se apresentavam elevados revelando problemas nas funções renais e hepáticas. O líquido presente na cavidade torácica foi decorrente da neoplasia, causando o aumento das frequências cardíaca e

respiratória por tamponamento, e o edema foi resultado da drenagem linfática deficiente provocando aumento da CK por agressão ao tecido e/ou devido ao emagrecimento progressivo.

Conclusão

O linfoma é uma doença com sinais clínicos inespecíficos e bastante variados com evolução rápida ao óbito. Sinais como emagrecimento progressivo, edema e linfadenopatia devem ser considerados indícios para que esta neoplasia seja incluída no diagnóstico diferencial. É importante salientar que o conjunto de histórico do animal, exame clínico e diagnóstico diferencial devem ser realizados com cautela para que doenças com sinais semelhantes, como adenite equina e púrpura, não interfiram no diagnóstico e tratamento da enfermidade. Neste caso, a biópsia aspirativa dos linfonodos visivelmente acometidos mostrou ser um método rápido e eficaz quando há suspeita de linfoma, que pode contribuir para o direcionamento do protocolo terapêutico aplicado.

Referências

- AMARAL, L.A.; MEIRELLES, M.G.; FERNANDES, C.G.; NOGUEIRA, C.E.W. *Síndromes paraneoplásicas: um possível diagnóstico dentre as neoplasias internas em equinos*. XIII Conferência Anual da ABRAVEQ, 2012.
- BACCARIN, R.Y.A.; IDA, K.K.; OLIVEIRA, S.L.P.; MATUSHIMA, E.R.; BELLI, C.B.; FERNANDES, W.R. Ocorrência de neoplasia em 15 anos de atendimento hospitalar de equídeos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 439-445, 2011.
- BACCARIN, R.Y.A.; IDA, K.K.; OLIVEIRA, S.L.P.; MATUSHIMA, E.R.; BELLI, C.B.; FERNANDES, W.R. *Linfoma alimentar como diagnóstico diferencial de emagrecimento progressivo em equino*. VIII Conferência Anual da ABRAVEQ, 2007.
- CONSENZA, M.; PEREIRA, P.F.V.; RIBEIRO, R.; QUEIROZ, G.R.; REIS, A.C.F. *Linfoma em equino: Relato de caso*. XI Conferência Anual da ABRAVEQ, 2010.
- CORRÊA, R.R.; FECHIO, D.L.; BONAGURA, G.; RONCATI, N.V.; CASTRO, L.C.G. *Linfoma em equinos: Relato de caso*. XI Conferência Anual da ABRAVEQ, 2010.
- CAMPOS, S.B.S.; SILVA, T.V.; BRAZIL, D.S.; BATISTA, B.P.S.; BRANDSTETTER, L.R.G.; SILVA, L.A.F. *Púrpura Hemorrágica em Equino: Relato de Caso*. Conbravet 2008.
- DÓRIA, R.G.S.; FREITAS, S.H.; MENDONÇA, F.S.; PIRES, M.A.M.; COELHO, E. *Linfoma ocular bilateral em equino - Relato de caso*. IX Conferência Anual da ABRAVEQ, 2008.
- GERARD, M.; PRUITT, A.; THRALL, D.E. Radiation therapy communication: nasal passage and paranasal sinus lymphoma in a pony. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 51, n. 1, p. 97-101, 2010.
- GERMANN, S.E.; RICHTER, M.; SCHWARZWALD, C.C.; WIMMERSHOFF, J.; SPIESS, B.M. Ocular and multicentric lymphoma in a young racehorse. *Veterinary Ophthalmology*, v. 11 Suppl 1, p. 51-6, Sep 2008.
- HARVEY, J.W. *Atlas of Veterinary Hematology: Blood and Bone Marrow of Domestic Animals*. W.B. Saunders Company, 2001.
- KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6. ed. San Diego: Academic Press, 2008.
- KUSEWITT, D.F.; RUSH, L.J. Neoplasia e Biologia Tumoral. In: MCGAVIN, M.D. e ZACHARY, J.F. (Ed.). *Bases da Patologia em Veterinária*. Quarta. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 6, p. 295-296, 2009.
- LAWN, K. Sudden death due to thoracic lymphoma in a standardbred racing horse. *Canadian Veterinary Journal*, v. 46, p. 528-529, 2005.
- MANSO FILHO, H.C.; COSTA, H.E.C.; MELO, P.T.S.; PEREIRA, M.F.; SANTOS, F.L. *Linfoma cutâneo: Relato de caso*. XIII Conferência Anual da ABRAVEQ, 2012.
- MEYER, J.; DELAY, J.; BIENZLE, D. Clinical, laboratory, and histopathologic features of equine lymphoma. *Veterinary Pathology*, v. 43, p. 914-924, 2006.
- MORAES, C.M.D.; VARGAS, A.P.C.; LEITE, F.P.L.; NOGUEIRA, C.E.W.; TURNES, C.G. *Adenite equina: sua etiologia, diagnóstico e controle*. Ciência Rural, v. 39, p. 1944-1952, 2009. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782009000600050&nrm=iso >.
- PARK, J. Cutaneous Lymphoma: case report. *Australian Veterinary Nurses Journal*. March 2011.
- SAVAGE, C.J. Lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. Neoplasia. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 14, n. 3, p. 563-578. 1998;
- SANZ, M.G.; SELTON, D.C.; POTTER, K.A. Primary epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma as a cause of diarrhea in a horse. *Canadian Veterinary Journal*, v. 51, n. 5, p. 522-524, May 2010.
- SCHNOKE, A.T.; BROOKS, D.E.; WILKIE, D.A.; DWYER, A.E.; MATTHEWS, A.G.;
- GILGER, B.C.; HENDRIX, D.V.H.; PICKETT, P.; GRAUWELS, M.; MONROE, C.; PLUMMER, C.E. Extraocular lymphoma in the horse. *Veterinary Ophthalmology*, 2012.
- SMITH, B.P. Doenças dos Sistemas Hematopoiético e Hemolinfático. In: (Ed.). *Medicina Interna de Grandes Animais: Manole*, cap. 35, p.1071-1072, 2006.
- SOARES, P.N.B.; BELLI, C.B.; BACCARIN, R.Y.A.; IBIAPINA, B.T.; ZANOTTO, G.M.; OLIVEIRA, T. M.; LEIRIA, P.A.T.; FERNANDES, W.R.; PINTO, F.C. *Linfoma em equinos: Relato de caso*. XIII Conferência Anual da ABRAVEQ, 2012.
- SUNDBERG, J.P.; BURNSTEIN, T.; PAGE, E.H.; KIRKHAM, W.W.; ROBINSON, F.R. Neoplasms of Equidae. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. v. 170, n. 2, p. 150-152. Jan 1977.
- TAINTOR, J.; SCHLEIS, S. Equine Lymphoma. *Equine Veterinary Education*, v. 23, n. 4, p. 205-213, April 2011.
- WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. *Schalm's Veterinary Hematology*. Sexta. Wiley-Blackwell, 2010.