

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

LINFOMA CUTÂNEO EPITELIOTRÓPICO: RELATO DE CASO

DANIELA DA SILVA MARIA

PORTO ALEGRE

2017/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

LINFOMA CUTÂNEO EPITELIOTRÓPICO: RELATO DE CASO

Autora: Daniela da Silva Maria

Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária

Orientadora: Prof. Dra. Luciana Sonne

PORTO ALEGRE

2017/2

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os animais que tive o privilégio de conhecer e acompanhar ao longo dos últimos três anos no Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas Veterinárias – UFRGS.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por ter guiado minha vida em direção à Medicina Veterinária. O tempo certo é o tempo de Deus.

À minha mãe Ana Maria e ao meu pai Ricardo, por nunca medirem esforços para que eu e minhas irmãs pudéssemos nos dedicar a realizar nossos sonhos.

Aos animais que fazem parte da minha vida diária, àqueles que não se encontram mais aqui, fisicamente, mas sempre em minhas lembranças: Fofinha, Bolinha, Nina e Chico, e aos que continuam a alegrar meus dias: Antônia, Caio, Davi, Mano e Pretinha. Mesmo sem falar uma palavra, vocês me mostram, todos os dias, o verdadeiro significado de amor e lealdade, e que devemos aproveitar o presente.

Aos amigos que fiz ao longo dos anos de graduação. Obrigada por compartilharem comigo tantos sentimentos e momentos vividos, e por terem feito parte dessa fase tão boa e importante da minha vida.

À professora Dra. Luciana por ter aceito me orientar neste trabalho, e à Naila por sempre me auxiliar quando foi preciso.

E à UFRGS por ter me proporcionado um ensino de qualidade para que eu possa cuidar daqueles que tanto amo.

EPÍGRAFE

E quando a tempestade acabar você não vai se lembrar de como você fez para atravessá-la, como você conseguiu sobreviver. Você nem mesmo vai ter certeza, se a tempestade realmente acabou. Mas uma coisa é certa. Quando você sai da tempestade, você não vai ser a mesma pessoa que entrou, é pra isso que a tempestade existe.

Haruki Murakami

RESUMO

O linfoma cutâneo é incomum na espécie canina e caracteriza-se pela proliferação clonal de linfócitos atípicos na pele. É classificado em epiteliotrópico e não-epiteliotrópico, baseado no tropismo das células neoplásicas pelo epitélio. O caso descrito é de um canino, fêmea, 12 anos de idade, sem raça definida, apresentando lesões de pele ulcerativas, hemorrágicas e crostosas na região abdominal, inguinal, de face, focinho, pescoço, tórax, vulva, ânus, além de despigmentação discreta na pálpebra e lesões em mucosa oral, sem linfadenomegalia, inicialmente, porém, após algumas semanas, demonstrando aumento dos linfonodos inguinais e poplíteos. Foi encaminhada ao Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas Veterinárias – UFRGS, onde foram realizados exames complementares, dentre eles, a coleta por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) dos linfonodos poplíteos, direito e esquerdo e do linfonodo inguinal direito, com o resultado sugestivo de linfoma. Para o diagnóstico definitivo foi realizada a biópsia de algumas lesões de pele e do linfonodo poplíteo direito, onde houve a confirmação de linfoma cutâneo epiteliotrópico. O tratamento empregado inicialmente foi a lomustina, na dose de 80 mg/m² a cada 21 dias, porém, após duas sessões do medicamento em questão, devido às alterações hepáticas da paciente, optou-se pela mudança no tratamento, utilizando o protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona). Ao todo foram realizadas 6 sessões de sulfato de vincristina na dose de 0,7 mg/m² por via intravenosa e ciclofosfamida na dose de 250 mg/m², por via oral, que era administrada sempre no dia seguinte a cada aplicação do sulfato de vincristina. A prednisona foi utilizada durante todo o protocolo, na dose de 1 mg/kg, por via oral, diariamente na primeira semana e, após esse período, em dias alternados. As lesões apresentavam melhora dois dias após a aplicação de cada sessão de quimioterapia, porém retornavam, além de surgirem novas lesões. Após as seis sessões administradas, devido a condição geral do animal, optou-se pela suspensão do tratamento quimioterápico. Duas semanas depois, devido a piora das lesões e baixa qualidade de vida, a proprietária optou pelo procedimento de eutanásia. A sobrevida da paciente foi de 5 meses após o diagnóstico da doença.

Palavras-chave: pele, linfoma epiteliotrópico, quimioterapia, cão.

ABSTRACT

Cutaneous lymphoma is uncommon in the canine species and is characterized by the clonal proliferation of atypical lymphocytes in the skin. It is classified in epitheliotropic and non-epitheliotropic, based on the tropism of the neoplastic cells by the epithelium. The case described is a canine, female, 12 years old, undefined, presenting ulcerative, haemorrhagic and crustal skin lesions in the abdominal, inguinal, face, snout, neck, thorax, vulva and anus regions, in addition to depigmentation discrepancy in the eyelid and lesions in the oral mucosa, without lymphadenomegaly, initially, but after a few weeks, demonstrating an increase in inguinal and popliteal lymph nodes. It was referred to the Oncology Sector of the Veterinary Hospital - UFRGS, where complementary tests were performed, among them, collection by fine needle aspiration cytology (FNAC) of the right and left popliteal lymph nodes and the right inguinal lymph node, with the result suggestive of lymphoma. For the definitive diagnosis, a biopsy of some lesions of the skin and the right popliteal lymph node was performed, confirming cutaneous epitheliotropic lymphoma. The treatment initially used was lomustine, at a dose of 80 mg/m² every 21 days, but after two sessions of the drug in question, due to the patient's hepatic changes, the treatment was chosen using the COP protocol (cyclophosphamide, vincristine and prednisone). In total, 6 sessions of vincristine sulfate at a dose of 0,7 mg/m² intravenously and cyclophosphamide at a dose of 250 mg/m² were administered orally, which was administered the day after each application of vincristine sulfate. Prednisone was used throughout the protocol at a dose of 1 mg/kg orally daily in the first week and after that period on alternate days. The lesions showed improvement two days after the application of each chemotherapy session, but returned, in addition to new lesions. After the six sessions administered, due to the general condition of the animal, we opted for the suspension of the chemotherapeutic treatment. Two weeks later, due to worsening of the lesions and low quality of life, the owner opted for the euthanasia procedure. The patient's survival was 5 months after diagnosis of the disease.

Key words: skin, epitheliotropic lymphoma, chemotherapy, dog.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Canino com linfoma cutâneo, no dia da realização da biópsia de fragmentos de pele e linfonodo. A. Lesões em membros torácicos, pescoço, face e pálpebra. B. Lesão em gengiva. C. Lesões em face ventral de membros pélvicos e abdome. D. Lesões próximas a vulva.....21
- Figura 2 - Punção por agulha fina de linfonodo poplíteo direito, onde observa-se predomínio de linfócitos médios e grandes neoplásicos. Coloração de panótico rápido, objetiva de 100x.....22
- Figura 3 - Canino com linfoma cutâneo epiteliotrópico, após primeira aplicação de lomustina. A. Melhora das lesões dos membros torácicos e face. B. Melhora das lesões em face ventral de membros pélvicos e abdome.....23
- Figura 4 - Canino com linfoma cutâneo epiteliotrópico, apresentando piora nas lesões após 5 meses de confirmação do diagnóstico e tratamento quimioterápico. A. Lesões em região ventral do tórax e abdome. B. Lesão na face.....24

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Formas de apresentação de linfoma cutâneo epiteliotrópico na espécie canina.....	13
---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	LINFOMA CUTÂNEO	11
2.1	Sinais clínicos	13
2.2	Diagnóstico	15
2.3	Tratamento	17
2.4	Prognóstico	20
3	RELATO DE CASO	21
4	DISCUSSÃO	25
5	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

O linfoma, também denominado de linfossarcoma, ou linfoma maligno, tem origem, principalmente, em órgãos linfoides, como medula óssea, baço e linfonodos. A neoplasia se caracteriza pela proliferação clonal de linfócitos malignos, podendo se desenvolver em praticamente qualquer tecido do corpo, devido a migração contínua dos linfócitos pelos diferentes tecidos do organismo. É considerado um dos tumores mais frequentes em cães e representa cerca de 18% de todas neoplasias malignas que acometem a espécie, e 80% das que têm origem hematopoiética (WITHROW; VAIL, 2012; DALECK; DE NARDI, 2016; CHUN, 2014).

Esta doença pode acometer cães e gatos de qualquer idade, porém a maioria são animais adultos a idosos (NELSON; COUTO, 2015; DALECK; DE NARDI, 2016). As raças caninas acometidas com maior incidência são Boxer, Rottweiler, Poodle, Chow-chow, Beagle, Basset Hound, Pastor Alemão, São Bernardo, Scottish Terrier, Airedale Terrier e Bulldog. Na espécie felina, gatos siameses e de raças orientais têm maior risco de desenvolver a doença. Em gatos, a leucemia viral felina (FeLV) e a imunodeficiência viral felina (FIV) predispõe ao linfoma (DALECK; DE NARDI, 2016). Nos cães, a etiologia é considerada multifatorial, porém acredita-se que possa haver um componente genético envolvido (NELSON; COUTO, 2015).

O linfoma é classificado, anatomicamente, no cão, nas formas multicêntrica (aproximadamente 80%), digestiva, mediastínica e cutânea (WITHROW; VAIL, 2012).

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de linfoma cutâneo epiteliotrópico em um canino, descrevendo os sinais clínicos e o tratamento, bem como as lesões macroscópicas e microscópicas.

2 LINFOMA CUTÂNEO

O linfoma cutâneo foi descrito pela primeira vez em 1972 (KELLY; HALLIWELL; SCHWARTZMAN, 1972 *apud* HERNÁNDEZ, 2017). Apesar de ser considerado, por muitos autores, como uma doença rara e de etiologia desconhecida (FONTAINE *et al.*, 2009; WITHROW; VAIL, 2012), algumas teorias já foram propostas. MOORE; OLIVRY, 1994 *apud* DE LORIMIER, 2006 descreveram que a associação com compostos químicos em regiões industriais poderiam causar estimulação antigênica crônica dos linfócitos presentes na pele desses animais. A inflamação crônica de pele é um possível fator de risco discutido na Medicina. A ativação e proliferação crônica de linfócitos pode ser estimulada pelo contato com antígenos ambientais e/ou anormalidades na função das células de Langherans e se sugere que a origem do linfoma cutâneo possa ser a proliferação desses linfócitos ativados (FONTAINE *et al.*, 2009). Um estudo retrospectivo sugeriu que há associação entre o linfoma cutâneo e a dermatite atópica em cães, concluindo que existe 12 vezes mais chance de um animal atópico desenvolver a doença do que um animal hígido (SANTORO; MARSELLA; HERNANDEZ, 2007).

Caracteriza-se pela proliferação clonal de linfócitos atípicos na pele (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013 *apud* HERNÁNDEZ, 2017), sendo considerado a manifestação mais comum de linfoma da forma extranodal em cães, atingindo cerca de 6% dos animais afetados com linfoma (NELSON; COUTO, 2015; VAIL, 2012 *apud* PEREIRA, 2012), e representando somente 1% das neoplasias cutâneas em cães (FONTAINE *et al.*, 2009).

Não há predileção sexual, e, geralmente, acomete cães idosos, entre nove e 11 anos de idade, principalmente das raças Cocker Spaniel, Bulldog Inglês, Boxer, Golden Retrievers, Scottish Terriers, Briard, English Springer Spaniel, Beagle, Pastor Alemão e Cocker Spaniel Inglês. Porém, estudos referentes a predisposições raciais são complicados de serem estabelecidos, visto que relatórios publicados sobre o linfoma cutâneo epiteliotrópico de células T provêm de muitos países e regiões diferentes, e geralmente, a distribuição local de raças é desconhecida (FONTAINE *et al.*, 2009).

O linfoma cutâneo pode ter origem na pele, sendo considerado primário, ou ser secundário, associado a linfoma encontrado majoritariamente em outro local do corpo (WITHROW; VAIL, 2012).

É classificado em epiteliotrópico e não-epiteliotrópico, baseado no tropismo das células neoplásicas pelo epitélio (MOORE; OLIVRY, 1994 *apud* DE LORIMIER, 2006).

O linfoma epiteliotrópico, também conhecido por micose fungoide, é a forma mais comum e é representado por infiltração de linfócitos neoplásicos na epiderme e estruturas anexas, geralmente de origem T, e o não-epiteliotrópico, forma mais agressiva, caracteriza-se pela presença de linfócitos neoplásicos na derme e limítrofe com a epiderme, geralmente de origem B (DALECK; DE NARDI, 2016; MOORE; OLIVRY, 1994 *apud* DE LORIMIER, 2006; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013 *apud* HERNÁNDEZ, 2017).

A forma epiteliotrópica pode apresentar as variantes reticulose pagetoide, que caracteriza-se por células malignas na epiderme, exclusivamente, ou a chamada Síndrome de Sézary, em que há presença acentuada das células neoplásicas no sangue periférico, sendo rara e agressiva, constituindo a forma leucêmica da micose fungoide (DALECK; DE NARDI, 2016).

2.1 Sinais clínicos

O linfoma cutâneo epiteliotrópico e o não-epiteliotrópico podem apresentar sinais clínicos semelhantes à dermatopatias primárias, ou secundárias, não sendo possível diferenciá-las pelo exame físico (FONTAINE *et al.*, 2009; NELSON; COUTO, 2015). Os cães, geralmente, apresentam um histórico recente de dermatite crônica (MORRISON, 2001 *apud* FONTAINE *et al.*, 2009).

O linfoma cutâneo pode comprometer as junções mucocutâneas, incluindo a cavidade oral (cerca de 50% dos casos), além de linfonodos, baço, fígado e medula óssea. As lesões são generalizadas ou multifocais. Seus sinais clínicos são variáveis, com as lesões iniciando por eritema, descamação, despigmentação, alopecia, evoluindo para formação de placas e nódulos, podendo ter ulcerações locais. Já o envolvimento generalizado dos linfonodos pode não ocorrer inicialmente. Uma lesão característica desta enfermidade é uma massa dermoepidermoide circular elevada, eritematosa, possuindo pele normal no centro. Além disso, também é comum o inchaço difuso (FONTAINE *et al.*, 2009; NELSON; COUTO, 2015; DALECK; DE NARDI, 2016).

São comuns lesões apresentando aspecto arciforme, serpiginoso, ou em forma de ferradura, e a presença de prurido, que pode variar de ausente a intenso. A hipopigmentação focal é manifestada em cerca de 50% dos casos (DALECK; DE NARDI, 2016).

As lesões decorrentes de linfoma cutâneo epiteliotrópico, segundo Fontaine *et al.* (2009) encontram-se listadas na tabela 1.

Segundo Scoot (2001 *apud* FONTAINE *et al.*, 2009) a classificação seguinte é a utilizada para descrever a apresentação clínica do linfoma cutâneo epiteliotrópico: eritrodermia esfoliativa, placa(s) ou nódulo(s), doença ulcerativa da mucosa oral e sua manifestação mucocutânea.

Tabela 1 – Formas de apresentação de linfoma cutâneo epiteliotrópico na espécie canina.

Lesão	Prevalência (%)
Eritema	80,8
Placas	61,5
Escamação	61,5
Nódulos	57,7
Erosão/Ulceração	42,3

Crostas	38,5
Lesões em mucosas	38,5
Prurido	38,5
Pápula	15,4

Fonte: Fontaine *et al.* (2009).

O linfoma cutâneo epiteliotrópico tem curso crônico, e frequentemente há histórico de pacientes com dermatite fúngica, ou bacteriana não responsiva a nenhuma forma de tratamento, sendo, então, comum que, inicialmente, os pacientes sejam avaliados devido a alopecia crônica, prurido, descamação e eritema, levando, eventualmente, à formação de placas e tumores (NELSON; COUTO, 2015; DALECK; DE NARDI, 2016).

A neoplasia pode se manifestar diretamente na forma de tumoração, não passando pelos estados prévios de manchas e placas, recebendo o nome de micose fungoide de d'emblée (FONTAINE *et al.*, 2009).

2.2 Diagnóstico

A aparência clínica pode ser sugestiva para médicos veterinários experientes, porém deve-se realizar exames complementares para o diagnóstico de linfoma cutâneo. Pode-se realizar citologia através de esfregaço em impressão direta em uma lesão ulcerada, ou por aspiração de agulha fina de um nódulo, podendo ter a visualização de células redondas que sugerem uma neoplasia hemolinfopoiética, entretanto, os linfócitos podem não ser atípicos, sendo impossível diferenciar da expansão clonal (FONTAINE *et al.*, 2009). A atividade mitótica é baixa e os linfócitos neoplásicos na epiderme podem ser maiores do que os reativos da derme (GROSS *et al.*, 2005 *apud* FONTAINE *et al.*, 2009).

O diagnóstico definitivo ocorre com exame histopatológico, sendo mais indicado a biópsia de lesões não contaminadas e não ulceradas, placas ou nódulos intactos. Porém, a avaliação histopatológica, em alguns casos, pode ser inconclusiva, sugerindo como diferencial as desordens histiocíticas, que devem ser caracterizadas com auxílio da técnica de imuno-histoquímica (FONTAINE *et al.*, 2009). Em estádios mais avançados da doença pode-se visualizar agregados de linfócitos, plasmócitos, histiócitos e eosinófilos na porção superior da derme, infiltrando, ou comprimindo a epiderme, chamados de microabscessos de Darier-Pautrier. Os linfócitos medem 15 a 20 micrômetros de diâmetro, com citoplasma abundante e núcleo em forma de bastão, contorcido (“célula de micose”) ou cerebriforme (células de Sézary-Lutzner). Estas últimas ocorrem em todas as variantes do linfoma epidermotrópico (DALECK; DE NARDI, 2016; SOUZA *et al.*, 2006).

A infiltração epitelial pode afetar os folículos pilosos, geralmente atingindo todo o comprimento do folículo, porém em alguns casos pode ser restrito ao istmo, levando a uma alopecia secundária. Em alguns casos iniciais pode apresentar, como única alteração, um pequeno número de linfócitos no nível basal da epiderme (CAMPBELL, 2004 *apud* HERNÁNDEZ, 2017).

A determinação do imunofenótipo também pode ser realizada, o que pode ser feito através de diferentes técnicas, entre elas a citometria de fluxo e a reação em cadeia de polimerase (PCR), porém a imunocitoquímica e a imuno-histoquímica são mais amplamente realizadas, utilizando-se anticorpos anti-CD3 e anti-CD79 α . Pacientes com linfoma de origem T são positivos para CD3+ e negativos para CD79 α (DALECK; DE NARDI, 2016). No linfoma cutâneo epiteliotrópico, as células T geralmente expressam o imunofenótipo CD8 (cerca de 80% dos cães), ou não apresentam expressão de CD4 e CD8 (MOORE; OLIVRY; NAYDAN, 1994 *apud* MOORE *et al.*, 2009; FONTAINE *et al.*, 2009).

Exames complementares devem ser realizados para caracterizar o estadiamento clínico, informando a extensão da doença. Estão incluídos o hemograma, bioquímicos, proteinograma, mielograma, radiografia do tórax e ultrassonografia abdominal. Dentre as alterações hematológicas é comum o paciente apresentar anemia, que geralmente é de caráter crônico. Observa-se também, leucocitose com aumento de neutrófilos bastonados. O perfil bioquímico sérico está frequentemente alterado em pacientes com linfoma (DALECK; DE NARDI, 2016; NELSON; COUTO, 2015). A hipercalcemia é a síndrome paraneoplásica mais relatada, principalmente em pacientes com linfoma de origem T, porém esta não é uma característica comum do linfoma cutâneo epiteliotrópico (CAMPBELL, 2004 *apud* HERNÁNDEZ, 2017; BHANG *et al.*, 2006; DALECK; DE NARDI, 2016).

O diagnóstico diferencial deve incluir lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso discoide, erupção por drogas, queratose liquenoide, tumor venéreo transmissível, histiocitoma cutâneo e histiocitose cutânea (DALECK; DE NARDI, 2016; SOUZA *et al.*, 2006; FIGHERA *et al.*, 2002).

2.3 Tratamento

Diversas modalidades de tratamento, como cirurgia, radioterapia já foram utilizadas, porém a quimioterapia é a mais promissora (DUARTE, 2013). O tratamento cirúrgico, radioterápico, ou ambos, podem ser usados para tratar casos com apresentações localizadas antes, ou durante a quimioterapia (NELSON; COUTO, 2015; DALECK; DE NARDI, 2016). A cirurgia pode ser indicada nesses casos somente após ser descartada a possibilidade de lesões adicionais ou disseminação da doença, através do estadiamento clínico do paciente (BEALE; BOLON, 1993 *apud* DE LORIMIER, 2006). A quimioterapia é o mais comumente recomendado, visto que a doença normalmente é diagnosticada em estágio avançado (DE LORIMIER, 2006), porém, sabe-se que seu efeito não costuma ser duradouro em pacientes com linfoma cutâneo (DALECK; DE NARDI, 2016).

Terapias tóxicas utilizadas no tratamento desta neoplasia têm seu uso limitado devido a apresentação já avançada da doença, na maioria dos casos, a exposição do proprietário ao medicamento, alto custo, e efeitos colaterais locais ou sistêmicos que essa modalidade de tratamento pode causar (DE LORIMIER, 2006). Uma medicação que pode ser utilizada é a mecloretamina como solução aquosa ou oleosa, apresentando resposta variável e, geralmente, somente paliativa. Esta mostarda nitrogenada causa, normalmente, reações alérgicas e dermatite, além de toxicidade medular e gastrointestinal (DALECK; DE NARDI, 2016; BEALE; BOLON, 1993 *apud* DE LORIMIER, 2006). Outra opção é a carmustina tóxica, que causa menos toxicidade que a mencionada anteriormente (DALECK; DE NARDI, 2016).

A lomustina é instituída como primeira escolha para o tratamento de casos de linfoma epiteliotrópico, na dose mínima de $50\text{mg}/\text{m}^2$ (DALECK; DE NARDI, 2016). Sua principal toxicidade é a mielossupressão (neutropenia e trombocitopenia), podendo, também, ter efeitos hepatotóxicos. De acordo com um estudo, a toxicidade hepática da lomustina afetou 51% dos pacientes com variados tipos de tumor tratados com este quimioterápico (LARA; KISSEBERTH; COUTO, 2004 *apud* DE LORIMIER, 2006).

Estudos retrospectivos com um total de 82 cães com linfoma cutâneo de células T tratados com lomustina na dose de $60\text{-}70\text{ mg}/\text{m}^2$ sugeriram uma resposta de 80%, com 26% alcançando remissão completa e média de resposta de 95 dias (WILLIAMS *et al.*, 2006; RISBON *et al.*, 2006).

A L-asparaginase pode proporcionar a redução de eritema e seborreia quando administrada na dose de 30 UI/kg, 2 vezes por semana, por via intramuscular (DALECK; DE NARDI, 2016). Pode ser considerada sua utilização em combinação com outros

quimioterápicos, como por exemplo, a lomustina, em casos avançados, ou quando há desconforto (RISBON *et al.*, 2006).

Dacarbazina, quando administrada na dose de 1.000 mg/m², por via intravenosa, a cada 3 semanas, pode promover remissão significativa (DALECK; DE NARDI, 2016). De acordo com um relato de caso de um cão apresentando um nódulo na sínfise mandibular confirmado como linfoma cutâneo de células T e linfadenopatia bilateral dos linfonodos submandibulares, utilizando dacarbazina, resultou em remissão total e com o paciente livre da doença durante um ano (LEMARIÉ; EDDLESTONE, 1997).

Cerca de 70 a 80% dos linfomas cutâneos epitelitrópicos caninos apresentam receptores de retinoides RAR e RXR, tornando-se possíveis alvos terapêuticos. A isotretinoína, na dose de 3 a 4 mg/kg/dia, e o etretinato, na dose de 1,25 a 1,45 mg/kg/dia, têm demonstrado remissão variável em pacientes caninos com linfoma cutâneo. Esses medicamentos são análogos da vitamina A, que participa da regulação do crescimento e da diferenciação do tecido epitelial, e talvez eles tenham a capacidade de regular esta diferenciação e reverter a transformação maligna (DALECK; DE NARDI, 2016). As desvantagens são a demora para observação da resposta terapêutica, quando utilizada isoladamente, e seu custo relativamente alto (DE LORIMIER, 2006).

A doxorubicina é um agente quimioterápico com eficácia bastante conhecida no tratamento de grande variedade de tumores, e existe a sua forma lipossomal peguilada, usada em cães com vários tipos de câncer, na dose de 1 mg/kg pela via intravenosa, a cada três semanas. Um estudo mostrou que dentre nove cães com linfoma cutâneo epiteliotrópico submetidos a este tratamento, três obtiveram respostas completas, com remissão média de 90 dias, e um obteve resposta parcial. Tem a vantagem de ser melhor absorvida pelo organismo, ter menor toxicidade cardíaca e maior citotoxicidade para determinadas células tumorais. Sua principal desvantagem é seu custo elevado (VAIL; KRAVIS; COOLEY *et al.*, 1997 *apud* DE LORIMIER, 2006).

O uso de corticosteroides tem sido relatado como tratamento para alívio paliativo, ou mesmo remissão da doença, em pacientes caninos com linfoma cutâneo epiteliotrópico. Sua utilização como monoterapia, especialmente a prednisona por via oral, na dose de 0,5-2,0 mg/kg/dia, normalmente em alta dosagem no início e posteriormente diminuindo, não apresenta respostas de longa duração. Por isso, os corticosteroides são comumente usados em combinação com agentes quimioterápicos citotóxicos (DE LORIMIER, 2006).

Protocolos de terapia combinada podem ser utilizados. Os mais comumente utilizados são o CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) e o COP

(ciclofosfamida, vincristina e prednisona). A administração destes protocolos foi relatada em alguns casos de caninos com linfoma cutâneo epiteliotrópico, geralmente com moderada taxa de sucesso e com tempo de sobrevida média de dois a seis meses (DE LORIMIER, 2006). O uso do protocolo COAP (ciclofosfamida, vincristina, arabinosídeo citosina e prednisona) foi descrito em seis cães, onde cinco apresentaram remissão parcial, ou completa, com média de duração superior a 12 meses e sobrevida média acima de 399 dias (COUTO, 1987 *apud* DE LORIMIER, 2006).

2.4 Prognóstico

O prognóstico pode ser difícil de determinar, pois varia de acordo com o estágio da doença no momento do diagnóstico, localização e também da resposta terapêutica do paciente (DE LORIMIER, 2006). É considerada uma doença de prognóstico ruim, com baixa resposta a terapia, recidiva precoce, com baixo tempo de sobrevida (DUARTE, 2013; DALECK; DE NARDI, 2016). Porém, segundo Scott (2001 *apud* FONTAINE *et al.*, 2009) e Beale (1993 *apud* FONTAINE *et al.*, 2009) a sobrevida pode ser de alguns meses a dois anos.

3 RELATO DE CASO

Foi encaminhado para o Hospital de Clínicas Veterinárias – UFRGS um canino, fêmea, 12 anos de idade, sem raça definida, a qual havia apresentado, há cerca de 45 dias, lesões de pele ulcerativas, hemorrágicas e crostosas na região abdominal, inguinal, de face, focinho, pescoço, tórax, vulva, ânus, além de despigmentação discreta na pálpebra e lesões em mucosa oral, sem linfadenomegalia (Figura 1).

A paciente já havia sido levada, durante esse período, em outra clínica onde foi administrado Convênia® (10 mg/kg) e prednisona (1 mg/kg) e prescrito banho com shampoo hipoalergênico. Houve discreta melhora nas duas semanas seguintes a esse tratamento, porém após esse período as lesões pioraram e observou-se, haviam dois dias, o aumento dos linfonodos inguinais e poplíteos.

A paciente foi atendida no Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas Veterinárias, o qual encaminhou a mesma para realização de exames complementares, como hemograma, bioquímicos, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal. Além disso, foi realizada coleta por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) dos linfonodos poplíteos, direito e esquerdo, que mediam cerca 3 x 1 cm e 2 x 1 cm, respectivamente, todos apresentando consistência firme e doloridos à punção.

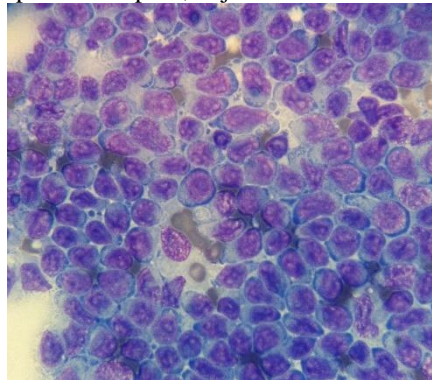
Figura 1 - Canino com linfoma cutâneo, no dia da realização da biópsia de fragmentos de pele e linfonodo. A. Lesões em membros torácicos, pescoço, face e pálpebra. B. Lesão em gengiva. C. Lesões em face ventral de membros pélvicos e abdome. D. Lesões próximas a vulva.



Fonte: Naila Cristina Blatt Duda.

O laudo do exame citológico, feito pelo Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias – UFRGS, evidenciou o fundo de lâmina denso de coloração basofílica, com grande quantidade de corpúsculos linfoglândulares e discreta quantidade de eritrócitos. População celular composta de linfócitos pequenos (cerca de 30%), médios (cerca de 56%) e grandes (cerca de 5%), além de neutrófilos (cerca de 3%) e plasmócitos (cerca de 3%). Os linfócitos apresentavam citoplasma moderado a intensamente basofílico, núcleos arredondados e paracentrais, com cromatina frouxa e nucléolo único e proeminente na maioria das células, sendo evidenciado anisonucleólise. Havia figuras de mitose típicas. O resultado indicou linfoma (Figura 2). Assim, foi agendada a realização da biópsia devido a suspeita de linfoma cutâneo.

Figura 2 - punção por agulha fina de linfonodo poplíteo direito, onde observa-se predomínio de linfócitos neoplásicos. Coloração de panótico rápido, objetiva de 100x.



Fonte: Naila Cristina Blatt Duda.

A confirmação diagnóstica foi feita através do exame histopatológico, onde foram analisados três fragmentos irregulares, parcialmente recobertos de pele despigmentada, com pelos, de 1,5 x 1 x 0,3 cm; 2 x 0,5 x 4 cm; 1,5 x 0,5 x 0,3 cm de diâmetro, com área ulcerada variando de 0,3 a 1 cm, e linfonodo poplíteo, sendo um fragmento de pele da face caudal do membro pélvico direito, um da região caudal do abdome, na linha média, e o terceiro, lateral à vulva. Todos os fragmentos foram encaminhados para o Setor de Patologia Veterinária - UFRGS, onde foi visualizado proliferação neoplásica de linfócitos com distribuição multifocal em derme superficial e epiderme. As células estavam arranjadas em cordões e frequentemente infiltravam a camada basal da epiderme, parede de folículos pilosos e glândulas apócrinas. As células eram arredondadas com citoplasma escasso, núcleos levemente ovalados e nucléolos evidentes. Havia discretas anisocitose e anisocariose e, em média, duas figuras de mitose atípicas por campo de maior aumento (400x), com moderada hiperqueratose ortoqueratótica superficial e ulceração multifocal da epiderme. No linfonodo,

o parênquima nodal apresentava-se obliterado por uma população homogênea de linfócitos, os quais apresentavam citoplasma escasso e núcleos ovais com nucléolos evidentes. Havia, em média, seis figuras de mitose atípicas por campo de maior aumento (400x). Devido estas alterações pode-se confirmar o diagnóstico de linfoma epiteliotrópico.

Logo após a confirmação iniciou-se o protocolo quimioterápico com a administração por via oral da lomustina na dose de 80 mg/m^2 a cada 21 dias. Durante esse período foi realizado acompanhamento dos exames sanguíneos da paciente que mostraram diminuição dos valores de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito, e aumento da fosfatase alcalina, alterações estas que permaneceram ao longo de todo tratamento. Após a primeira sessão, a paciente demonstrou melhora das lesões (Figura 3).

Figura 3 - Canino com linfoma cutâneo epiteliotrópico, após primeira aplicação de lomustina. A. Melhora das lesões dos membros torácicos e face. B. Melhora das lesões em região ventral dos membros pélvicos e abdome.



Fonte: Naila Cristina Blatt Duda.

Foram realizadas duas sessões do medicamento em questão, porém devido as alterações hepáticas da paciente, optou-se pela mudança no tratamento. O novo protocolo utilizado foi o COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona). Ao todo foram realizadas 6 sessões de sulfato de vincristina na dose de $0,7 \text{ mg/m}^2$ por via intravenosa e ciclofosfamida na dose de 250 mg/m^2 , por via oral, que era administrada sempre no dia seguinte a cada aplicação do sulfato de vincristina. A prednisona foi utilizada durante todo o protocolo, na dose de 1 mg/kg , por via oral, diariamente na primeira semana e, após esse período, em dias alternados. As lesões apresentavam melhora dois dias após a aplicação de cada sessão de quimioterapia, porém retornavam, além de surgirem novas lesões. Após a segunda sessão do novo protocolo administrado, a paciente apresentou leucopenia, febre, vômito e diarreia de coloração escura, sendo tratada adequadamente para essas alterações clínicas. Após as primeiras 4 sessões do protocolo COP a paciente apresentou apatia intensa, hiporexia, anemia,

leucopenia, vômito e diarreia. Depois de estabilizada a condição da paciente, foram realizadas mais duas sessões do protocolo, mas devido a condição geral do animal optou-se pela suspensão do tratamento quimioterápico. Apesar da mudança do protocolo utilizado, as alterações no fígado prosseguiram, demonstrando aumento nos valores da fosfatase alcalina e da alanina aminotransferase. Devido um dos efeitos da prednisona ser o aumento de apetite, a paciente continuou o tratamento com esta medicação, visto seu histórico de hiporexia. Foi necessária a realização de transfusão sanguínea por causa da severidade do quadro de anemia que se encontrava. Duas semanas depois, devido à situação da paciente, que apresentou piora das lesões (Figura 4) e baixa qualidade de vida, a proprietária optou pelo procedimento de eutanásia. A sobrevida da paciente foi de 5 meses após o diagnóstico da doença.

Figura 4 - Canino com linfoma cutâneo epiteliotrópico, apresentando piora nas lesões após 5 meses de confirmação do diagnóstico e tratamento quimioterápico. A. Lesões em região ventral do tórax e abdome. B. Lesão na face.



Fonte: Naila Cristina Blatt Duda.

4 DISCUSSÃO

O presente relato é de um caso de linfoma cutâneo epiteliotrópico em um canino, fêmea, 12 anos de idade, sem raça definida, apresentando lesões de pele ulcerativas, hemorrágicas e crostosas na região abdominal, inguinal, de face, focinho, pescoço, tórax, vulva, ânus, além de despigmentação discreta na pálpebra e lesões em mucosa oral, sem linfadenomegalia inicialmente. A idade em que o animal se encontrava no momento da manifestação da doença e as lesões encontradas condizem com dados da literatura. Fontaine *et al.* (2009); Nelson; Couto (2015) e Daleck; De Nardi (2016) relatam que os animais acometidos são, geralmente, cães idosos, entre nove e 11 anos de idade, apresentando lesões como eritema, descamação, alopecia, despigmentação, evoluindo para formação de placas e nódulos, podendo ter ulcerações locais, além de poder comprometer as junções mucocutâneas, incluindo a cavidade oral. Exames complementares foram realizados para o estadiamento da doença, e a confirmação do diagnóstico foi feita através de histopatologia das lesões, como indica a literatura (FONTAINE *et al.*, 2009; DALECK; DE NARDI, 2016; NELSON; COUTO, 2015). Foi preconizado o tratamento quimioterápico, inicialmente com a lomustina, por via oral, na dose de 80 mg/m^2 , que é o medicamento de escolha para o tratamento desta enfermidade, de acordo com a literatura (DALECK; DE NARDI, 2016), porém este protocolo precisou ser encerrado, visto que a medicação afetou a função hepática da paciente. A toxicidade hepática da lomustina é relatada na literatura. Segundo Lara; Kisseberth; Couto (2004 *apud* DE LORIMIER, 2006) 51% dos pacientes com variados tipos de tumor tratados com este quimioterápico, tiveram sua função hepática afetada. O novo protocolo utilizado foi o COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona). A administração deste protocolo foi relatada em alguns casos de caninos com linfoma cutâneo epiteliotrópico, geralmente com moderada taxa de sucesso e com tempo de sobrevida média de dois a seis meses (DE LORIMIER, 2006). A paciente teve uma sobrevida de 5 meses após o diagnóstico e tratamento quimioterápico, o que demonstra o prognóstico ruim desta neoplasia, como é relatado na literatura (DUARTE, 2013; DALECK; DE NARDI, 2016). Porém, há relatos de pacientes com sobrevida de alguns meses a dois anos (SCOTT, 2001 *apud* FONTAINE *et al.*, 2009; BEALE, 1993 *apud* FONTAINE *et al.*, 2009).

5 CONCLUSÃO

O linfoma cutâneo é uma neoplasia incomum em cães. O caso relatado mostra uma fêmea, da espécie canina, sem raça definida, com 12 anos de idade, diagnosticada com linfoma cutâneo epiteliotrópico. O diagnóstico foi realizado através da citologia e histologia. Foi possível observar que o tratamento inicial com a lomustina apresentou melhora das lesões da paciente, porém afetou sua função hepática. Devido este fato optou-se pelo protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) que proporcionou a continuidade do tratamento quimioterápico da paciente e uma sobrevida de 5 meses após o diagnóstico da doença.

REFERÊNCIAS

BEALE, K. M; BOLON, B. Canine cutaneous lymphosarcoma: epitheliotropic and non-epitheliotropic, a retrospective study. **Advances in veterinary dermatology**, v.2, p.273-84, 1993 *apud* DE LORIMIER, L. P. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. **Veterinary Clinics - Small animal practice**, v.36, p.213-228, 2006.

BEALE, K. M; BOLON, B. Canine cutaneous lymphosarcoma: epitheliotropic and non-epitheliotropic, a retrospective study. **Advances in veterinary dermatology**, v.2, p.273-84, 1993 *apud* FONTAINE, J. *et al.* Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, Belgium, v.7, n.1, p.1-14, 2009.

BHANG, D. H. *et al.* Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in dog. **Journal of Veterinary Science**, p.97-99, 2006.

CAMPBELL, K. L. Small Animal Dermatology Secrets. Urbana, IL., Hanley and Belfus, p.431-441, 2004 *apud* HERNÁNDEZ, G. V. **Linfomas cutâneos em cães: estudo epidemiológico, morfológico, imunofenotípico e seroproteico**. 2017. 105 f. Tese (Doutorado em Clínica Médica Veterinária) - Universidade Estadual Paulista – UNESP Campus Jaboticabal, São Paulo, 2017.

CHUN, R. Canine lymphoma. *In: Latin American Veterinary Conference*, 2014, Lima, Peru, Proceeding.

COUTO, C.G. Cutaneous lymphoma. *In: 11th Kal Kan Symposium*, 1987, Campfield WW, Proceedings of the Vernon(CA): Kal Kan Foods, Inc., p.71-77, 1987 *apud* DE LORIMIER, L. P. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. **Veterinary Clinics- Small animal practice**, USA, v.36, p.213-228, 2006.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

DE LORIMIER, L. P. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. **Veterinary Clinics - Small animal practice**, USA, v.36, p.213-228, 2006.

DUARTE, A. R. **Resposta do linfoma cutâneo à Lomustina - achados clínicos, imunohistoquímicos e expressão do MDR-1**. 2013. 93 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Botucatu, São Paulo, 2013.

FIGHERA, R. A. *et al.* Linfossarcoma em cães. Revisão bibliográfica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.32, n.5, p. 895-899, 2002.

FONTAINE, J. *et al.* Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, Belgium, v.7, n.1, p.1-14, 2009.

GROSS, T.L. *et al.* Skin Diseases of the dog and cat. **Clinical and Histopathologic Diagnosis**. 2nd ed. Oxford, Blackwell Science, 2005 *apud* FONTAINE, J. *et al.* Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, Belgium, v.7, n.1, p.1-14, 2009.

KELLY, D. F.; HALLIWELL, R. E.; SCHWARTZMAN, R. M. Generalized cutaneous eruption in a dog, with histological similarity to human mycosis fungoides. **British Journal of Dermatology**, v.86, p.164, 1972 *apud* HERNÁNDEZ, G. V. **Linfomas cutâneos em cães: estudo epidemiológico, morfológico, imunofenotípico e seroproteico**. 2017. 105 f. Tese (Doutorado em Clínica Médica Veterinária) - Universidade Estadual Paulista – UNESP Câmpus Jaboticabal, São Paulo, 2017.

LARA, A.; KISSEBERTH, W. C.; COUTO, C. G. Hepatotoxicity associated with lomustine treatment in dogs with câncer *In*:; 24th Annual Conference of the Veterinary Cancer Society, 2004, Kansas City. **Proceedings**, 2004. p.14 *apud* DE LORIMIER, L. P. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. **Veterinary Clinics - Small animal practice**, USA, v.36, p.213-228, 2006.

LEMARIÉ, S. L.; EDDLESTONE, S. M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with dacarbazine in a dog. **Veterinary Dermatology**, v.8, p.41-46, 1997.

MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. Tumors of lymphoid origem, 2013 *apud* HERNÁNDEZ, G. V. **Linfomas cutâneos em cães: estudo epidemiológico, morfológico, imunofenotípico e seroproteico**. Tese (Doutorado em Clínica Médica Veterinária) - Universidade Estadual Paulista – UNESP Campus Jaboticabal, SP, 2017.

MOORE, P. F.; OLIVRY, T. Cutaneous Lymphomas in Companion Animals. **Clinics in Dermatology**, v.12, p.499-505, 1994 *apud* DE LORIMIER, L. P. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. **Veterinary Clinics-Small animal practice**, USA, v.36, p.213-228, 2006.

MOORE, P. F.; OLIVRY, T.; NAYDAN, D. K. Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8⁺ T cells. **American Journal of Pathology**, v.144, p.421-9, 1994 *apud* MOORE, P. F. *et al.* Canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: an investigation of T-cell receptor immunophenotype, lesion topography and molecular clonality. **Veterinary Dermatology**, USA, v.20, p.569-576, 2009.

MORRISON, W. B. Cancer in dogs and cats. **Medical and Surgical Management**. 2nd ed., Jackson, WY, Teton NewMedia, p.641-670, 2001 *apud* FONTAINE, J. *et al.* Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, Belgium, v.7, n.1, p.1-14, 2009.

NELSON, R. W.; COUTO, G. C. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

RISBON, R. E. *et al.* Response of Canine Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma to Lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 dogs (1999-2004). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, p.1389–1397, 2006.

SANTORO, D.; MARSELLA, R.; HERNANDEZ, J. Investigation on the association between atopic dermatitis and the development of mycosis fungoides in dogs: a retrospective case-control study. **Veterinary Dermatology**, USA, v.18, n.2, p.101-106, 2007.

SCOOT, M. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 6th ed. W.B: Saunders Company, p.1330-1340, 2001 *apud* FONTAINE, J. *et al.* Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, Belgium, v.7, n.1, p.1-14, 2009.

SOUZA, T. M. *et al.* Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.36, n.2, p.555-560, 2006.

VAIL, D. M. Tumors of the hematopoietic system, 2012 *apud* PEREIRA, V. C. F. **Linfoma Canino: do diagnóstico à terapêutica**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal, 2012.

VAIL, D.M. *et al.* Preclinical trial of doxorubicin entrapped in sterically stabilized liposomes in dogs with spontaneously arising malignant tumors. **Cancer Chemother Pharmacol**, v.39(5), p.410-6, 1997 *apud* DE LORIMIER, L. P. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. **Veterinary Clinics - Small animal practice**, USA, v.36, p.213-228, 2006.

WILLIAMS, L. E. *et al.* CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. **J Vet Intern Med** v.20, p.136-143, 2006.

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Small Animal Clinical Oncology**. 5th ed. USA: Elsevier Health Scie, 2012.