

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA

Felipe Auatt Batista de Sousa

PORTO ALEGRE

2020/03

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA (TCR)
LINFOMA EPITELIOTRÓPICO COM ENVOLVIMENTO PENIANO EM UM CÃO**

Autor: Felipe Auatt Batista de Sousa

Trabalho de conclusão de residência apresentado à Faculdade de Veterinária como pré-requisito para obtenção do certificado de Residência em Saúde Animal e Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Saulo Petinatti Pavarini

PORTO ALEGRE

2020/03

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo descrever os aspectos clínicos e patológicos de um caso de linfoma epiteliotrópico com envolvimento peniano e obstrução uretral em um cão. Um canino macho da raça Pug, castrado e de cinco anos de idade, apresentou histórico clínico de disúria e aumento de volume no corpo peniano. Uma biópsia incisional foi realizada; no entanto, o cão veio a óbito após o procedimento. À necropsia, observou-se áreas discretas de ulceração na pele da região inguinal, além de distensão do corpo peniano por uma massa que, ao corte, caracterizava-se por ser difusamente brancacenta, macia e, homogênea e que comprimia focalmente a uretra peniana. Histologicamente, notou-se proliferação neoplásica de linfócitos pequenos a médios envolvendo predominantemente a uretra, corpo cavernoso peniano, prepúcio, bem como a epiderme e os anexos tegumentares da pele da região inguinal. O exame imuno-histoquímico revelou marcação difusa acentuada intracitoplasmática para CD3 e negativa pra CD79_{acy}. O diagnóstico final de linfoma epiteliotrópico com envolvimento peniano foi baseado nos achados macroscópicos, microscópicos e imuno-histoquímicos. Para o conhecimento do autor, este é o primeiro relato de linfoma epiteliotrópico peniano em um cão.

ABSTRACT

The aim of this report was to describe the clinical and pathological aspects of epitheliotropic lymphoma with penile involvement and urethral obstruction in a dog. A five-year-old, male, spayed, Pug dog was presented for clinical evaluation, with a history of dysuria, and inguinal region and penile body enlargement. An incisional biopsy was performed; however, the dog died shortly after the procedure. At the necropsy, mild areas of skin ulceration at the inguinal region were noted, as well as marked penile body expansion by a soft mass, which was diffusely white and homogeneous at the cut surface, and focally compressed the penile urethra. Histologically, there was a neoplastic proliferation of small to medium lymphocytes, which predominantly involved the urethra, cavernous body of the penis, foreskin, as well as the epidermis and skin adnexa of the inguinal region. Immunohistochemistry exams revealed marked cytoplasmic immunostaining for CD3, while cells were negative for CD79 α cy. The diagnosis of epitheliotropic lymphoma with penile involvement was based on the gross, microscopic, and immunohistochemical findings. To the author's knowledge, this is the first report of penile epitheliotropic lymphoma in a dog.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

OMS – Organização Mundial da Saúde

ALT – Alanina aminotransferase

FA – Fosfatase alcalina

VCM – Volume corpuscular médio

CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média

SID – Uma vez ao dia

BID – Duas vezes ao dia

US - Ultrassom

mg/kg – Miligrama por quilograma

kg – Quilograma

UI/L – Unidade internacional por litro

L – Litro

μ /L – Microlitro

g/L – Grama por litro

f/L – Fentolitro

μ m - Micrômetro

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	8
2.	Revisão de literatura.....	8
3.	Relato de caso.....	10
4.	Discussão.....	13
5.	Conclusão.....	15
	REFERÊNCIAS.....	15

1. Introdução

Para a conclusão e obtenção do certificado de Residência em Saúde Animal e Coletiva pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), que se enquadra dentro do Programa de Pós-graduação Lato Sensu dessa instituição, todos os discentes devem apresentar, como pré-requisito, um trabalho de relato de caso, relato de pesquisa ou revisão bibliográfica, perante uma banca composta pelo orientador e outros dois componentes com titulação mínima de mestre. Dessa forma, o presente trabalho visa relatar e descrever os aspectos clínicos e patológicos de um caso de linfoma epiteliotrópico com envolvimento peniano relacionado à obstrução uretral em um cão.

2. Revisão de literatura

Linfoma é a neoplasia hematopoiética mais frequente em cães, cuja classificação anatômica multicêntrica, representa mais de 70% dos casos (GROSS et al., 2005). Seguindo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), adaptada para animais, o linfoma difuso de grandes células B é o mais frequente na espécie canina (HENDRICK et al., 2016). Já a apresentação cutânea representa menos de 8% dos de linfomas em cães (BHANG et al., 2006) e podem ser classificados como não-epiteliotrópicos ou epiteliotrópicos (HENDRICK et al., 2016), baseada na distribuição tecidual das células neoplásicas (derme/epiderme) e no envolvimento ou não das estruturas tegumentares anexas (folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas) (AHN et al., 2014). Ambas as classificações (epiteliotrópico ou não-epiteliotrópico) exibem características macroscópicas diversas e inespecíficas, que podem mimetizar outras dermatopatias. (GROSS et al., 2005). O acometimento peniano em casos de linfoma é pouco relatado em medicina humana e com apenas um caso descrito em medicina veterinária (MICHELS et al., 2001).

Linfomas cutâneos não-epiteliotrópicos podem ser originários da pele ou serem consequência da disseminação de linfomas localizados em outros sítios anatômicos, (FONTAINE et al., 2009) e dessa forma podem apresentar linfócitos neoplásico de fenotipagem T ou B, com envolvimento predominante da derme e ausência de comprometimento dos anexos cutâneos (GROSS et al., 2005). Além disso, os linfomas cutâneos não-epiteliotrópicos tendem a ser mais agressivos com um rápido desenvolvimento e serem pouco responsivos aos tratamentos quimioterápicos (HENDRICK et al., 2016).

Linfomas cutâneos epiteliotrópicos são primários da pele ou de mucosas e apresentam tropismo por células epiteliais de revestimento e anexos cutâneos. Esses, derivam obrigatoriamente de linfócitos T e acometem, principalmente o tronco e as regiões de interface muco-cutânea da cavidade oral, nos quais podem formar massas solitárias a multifocais, nódulos ou placas intradermais ou subcutâneas, frequentemente com áreas de ulceração. (DE LORIMIER et al., 2006; AHN et al., 2014). De acordo com a OMS os linfomas cutâneos epiteliotrópicos são subdivididos em três condições distintas: *micosis fungoides*, reticulose pagetoide e síndrome de Sesáry (HENDRICK et al., 2016).

Micosis fungoides é a forma mais comum de apresentação dos linfomas epiteliotrópicos (AHN et al., 2014; HENDRICK et al., 2016), apresenta um comportamento biológico maligno e uma rápida progressão clínica (HENDRICK et al., 2016). A sobrevida em cães com esse tipo de linfoma, varia de meses a até dois anos (FONTAINE et al., 2009). Microscopicamente, há uma proliferação neoplásica de linfócitos pequenos a intermediários, com núcleos, frequentemente clivados. Essas células envolvem a interface derme-epiderme, e invadem a epiderme e anexos cutâneos, frequentemente formando expansões císticas, preenchidas por edema (microabscessos de Pautrier) (RISBON et al., 2006; HENDRICK et al., 2016).

A reticulose pagetoide tem como característica a lenta progressão e um prognóstico favorável, quando comparado com os outros tipos de linfoma epiteliotrópico em cães, com

relatos de sobrevida superior a 2,5 anos (MAZARO et al., 2019; FONTAINE et al., 2009). Macroscopicamente pode ser indistinguível da *micosis fungoides* e por isso é considerada um subtipo dessa afecção, ou pode se apresentar como uma nodulação única e frequentemente ulcerada geralmente nas regiões de interface muco-cutânea (MAZARO et al., 2019). Microscopicamente há uma proliferação neoplásica de linfócitos confinados acima da membrana basal da epiderme e dos anexos cutâneos (HENDRICK et al., 2016).

As lesões cutâneas histológicas e macroscópicas observadas na síndrome de Sezary se assemelham àquelas observadas na *micosis fungoides* clássica, no entanto linfócitos neoplásicos também são encontrados na circulação sanguínea (células de Sezary) e ocasionalmente em outros órgãos, tais quais: linfonodo, baço, fígado, pulmões, coração e rins (GROSS et al., 2005; FONTAINE et al., 2009; HENDRICK et al., 2016). É considerada um subtipo leucêmico da *micosis fungoides* e dessa forma apresenta um prognóstico desfavorável (FONTAINE et al., 2009).

3. Relato de caso

Um canino, macho, castrado, com cinco anos de idade, da raça Pug, foi encaminhado para atendimento clínico com histórico de seis dias de disúria e aumento de volume em região inguinal. Ao exame clínico, havia fluxo discreto de urina pelo óstio uretral mediante compressão vesical e aumento moderado dos linfonodos inguinais e do prepúcio de maneira difusa. Ao exame ultrassonográfico, observou-se uma massa de aspecto hipocogênico e heterogêneo envolvendo o corpo do pênis, além de dilatação focal da uretra. Os linfonodos inguinais, estavam aumentados e exibiam aspecto anecogênico e homogêneo no US. Os exames bioquímicos (albumina, ALT, creatina e FA), bem como o hemograma e o leucograma se encontravam dentro dos valores de referência.

O cão foi internado e instituiu-se tratamento sintomático à base de doxiciclina (5,0 mg/kg BID), cetoprofeno (1,0 mg/kg SID) e prednisona (0,5 mg/kg BID), com discreta melhora

clínica da dificuldade de micção e redução moderada da massa que envolvia o pênis. No dia seguinte o cão seria submetido à biópsia, no entanto o tutor não concordou com o procedimento e retirou o animal da internação a partir da assinatura de alta não consentida.

Após três semanas, o canino retornou ao hospital com as mucosas ictéricas, e as análises bioquímicas revelaram, concentração de ALT igual a 925 UI/L (valor de referência < 102 UI/L), albumina de 16 g/L (valor de referência 26 a 33 g/L) e o hemograma apresentou concentração de eritrócitos $4,4 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ (valor de referência 5.5 a $8,5 \cdot 10^6/\mu\text{L}$), VCM de 61.4 fL (valor de referência 60 a 77 fL) e CHCM 35.2% (valor de referência 32 a 36%), além disso havia policromasia e anisocitose. No leucograma foi observado leucocitose de 85.000/ μL (valor de referência 6000 a 17000/ μL), bastonetes em 4250/ μL (valor de referência 0 a 300/ μL), neutrófilos segmentados em 66300/ μL (valor de referência 3000 a 11500/ μL) e monócitos em 10200/ μL (valor de referência 150 a 1350/ μL). Havia ainda uma contagem de plaquetas de 135.000/ μL (valor de referência 200.000 a 500.00/ μL). Caracterizando assim uma anemia normocítica normocrômica regenerativa, leucocitose com neutrofilia com desvio para esquerda regenerativo e monocitose, e trombocitopenia. Ademais, foram observadas extensas áreas ulceradas em formato de placa ao redor do pênis na região inguinal adjacente, além de piora no quadro obstrutivo exigindo sondagem vesical constante para a depleção urinária. O canino foi então submetido à biópsia incisional e retornou para a internação, todavia morreu após o três procedimento.

À necropsia, o canino se encontrava em bom estado corporal e com acentuada icterícia. A pele da região inguinal apresentava duas lesões serpentiformes de 2 a 4 cm, associada a ulcerações multifocais da epiderme. O prepúcio e o corpo do pênis apresentavam-se espessados e firmes ao toque. Ao corte, observou-se uma massa brancacenta, homogênea que envolvia completamente o prepúcio, glândula, corpo cavernoso e esponjoso do pênis, com estenose focal da uretra peniana. Os linfonodos inguinais e ilíacos internos estavam aumentados de volume e,

ao corte, exibiam perda da distinção corticomedular com aspecto homogêneo brancacento. Havia hepato e esplenomegalia moderadas e difusas com discreta evidência do padrão lobular hepático.

Microscopicamente, o prepúcio, o corpo peniano e a uretra peniana estavam obliteradas por infiltrado neoplásico de linfócitos pequenos a médios (10-14 μm), arranjados em manto, com escasso estroma de sustentação. As células apresentavam citoplasma escasso e bem delimitado, núcleos convolutos, hiper cromáticos e nucléolo inconspícuo. Elas exibiam discreta anisocitose e anisocariose, e em média uma figura de mitose por campo de maior aumento (400x). Na pele hirsuta da região inguinal, o mesmo infiltrado neoplásico foi observado, envolvendo a epiderme, folículos pilosos, glândulas anexas e interface derme-epiderme. Na epiderme, nos anexos cutâneos e na mucosa uretral peniana observou-se pequenas expansões multifocais de células tumorais no epitélio de revestimento, denominados, microabscessos de Pautrier. Foi também observado células neoplásicas no interior de vasos sanguíneos e linfáticos da pele e do pênis. Além do envolvimento peniano e cutâneo, houve acometimento esplênico e dos linfonodos inguinais e ilíacos internos bilateralmente, com substituição total desses parênquimas nodais. Observou-se também grande quantidade de linfócitos neoplásicos no interior de sinusoides hepáticos e no interior de vasos sanguíneos de diversos tecidos, observados com maior facilidade no pulmão.

Fragmentos de pele, linfonodo e do pênis foram submetidos a exame de imunohistoquímica (IHQ) anti-CD3 (Dako) e anti-CD79 α (Biocare Medical), conforme protocolos previamente descritos (LEITE-FILHO et al., 2018). As células neoplásicas em todos os tecidos testados exibiam marcação intracitoplasmática, difusa e acentuada para CD3, enquanto eram negativas para CD79 α .

4. Discussão

O diagnóstico de linfoma epiteliotrópico peniano com obstrução uretral secundária no canino do presente estudo baseou-se na associação dos achados clínicos, ultrassonográficos, patológicos e imuno-histoquímicos. Dentre as tipificações do linfoma epiteliotrópico o epiteliotropismo tumoral, à formação dos microabscessos de Pautrier, o imunofenotipo T e a grande quantidade de linfócitos neoplásicos no interior de vasos sanguíneos enquadram o linfoma epiteliotrópico do presente relato no subtipo síndrome de Sezary (GROSS et al., 2005; FONTAINE et al., 2009; HENDRICK et al., 2016).

O envolvimento cutâneo é a principal forma de apresentação do linfoma epiteliotrópico em cães, todavia esse pode também afetar junções muco-cutâneas, especialmente da cavidade oral (FONTAINE et al., 2009). Em casos raros, as lesões podem ser restritas a mucosa da cavidade oral sem envolverem a pele hirsuta (FONTAINE et al., 2009). No presente relato, acredita-se que o linfoma epiteliotrópico seja primário da mucosa uretral peniana, visto que não foi observado lesões cutâneas no primeiro atendimento e o canino já apresentava sinais de obstrução uretral pela neoplasia.

É relatado em medicina veterinária, um caso de linfoma linfoblástico envolvendo o pênis de um cão, neste é descrito disúria, eritema e edema envolvendo difusamente a glândula do pênis com obliteração parcial da porção final da uretra peniana e posterior acometimento cutâneo em região de face e tronco (MICHELS et al., 2001). Todavia, não foram realizados exames imuno-histoquímicos que pudessem confirmar a fenotipagem dos linfócitos neoplásicos, bem como, não foi observado epiteliotropismo ou presença de células neoplásicas no interior de vasos sanguíneos (células de Sezary) nas análises histopatológicas processadas.

No linfoma peniano em seres humanos, descreve-se, obstrução do fluxo urinário em decorrência de fimose obstrutiva (THORNS et al., 2003), o que não foi observado neste caso. Além disso, não foram detectadas limitações na exposição peniana do cão, e a disúria deveu-se

à obstrução focal de um segmento da uretra peniana pela expansão da neoplasia para a luz uretral, alteração essa que também foi identificada por outros autores em um caso de linfoma peniano em cães (MICHELS et al., 2001). No presente relato o cão apresentou com a progressão da doença clínica o acometimento difuso do corpo peniano, prepúcio e de maneira multifocal da pele da região inguinal adjacente. Um padrão macroscópico contrário do que é relatado nos linfomas penianos em seres humanos, onde normalmente a neoplasia se inicia na pele da região prepucial e posteriormente dissemina-se para as demais estruturas penianas (THORNS et al., 2003; GENTILE et al., 2013).

A progressão da doença clínica culminou com a disseminação dos linfócitos neoplásicos pelos vasos sanguíneos e linfáticos e para órgãos distantes, tais quais o fígado, o que ocasionou o estabelecimento de um quadro de icterícia hepática, bem como o acentuado aumento de enzimas de extravasamento (ALT) e a hipoalbuminemia. O padrão microscópico de disseminação observado neste caso é esperado e similar ao que é descrito para síndrome de Sezary na literatura veterinária (GROSS et al., 2005; FONTAINE et al., 2009).

Entre as alterações neoplásicas que acometem o prepúcio e o pênis em cães, as mais frequentemente relatadas são o carcinoma de células escamosas (AULER et al., 2014) e o tumor venéreo transmissível (HENDRICK et al., 2016). O carcinoma de células escamosas apresenta um comportamento infiltrativo e ulcerativo e as metástases são raras e ocorrem apenas na doença tardia (AULER et al., 2014); já o tumor venéreo transmissível se caracteriza por uma proliferação exofítica com nódulos friáveis e hemorrágicos frequentemente na mucosa peniana (GROSS et al., 2005). Ambos os tumores são macroscopicamente diferentes do linfoma epiteliotrópico, que usualmente exibe um padrão proliferativo, por vezes associado a nódulos ou placas intradermais firmes e que ao corte são difusamente homogêneos e brancos, podendo haver disseminação para outros sistemas, mesmo em estágios iniciais (FONTAINE et al., 2009; HENDRICK et al., 2016).

5. Conclusão

Linfomas epiteliotrópicos podem afetar o pênis, ocasionando obstrução uretral e dessa forma devem ser incluídos como diagnóstico diferencial em quadros obstrutivos de origem neoplásica do trato urinário inferior de cães.

REFERÊNCIAS

- AHN, C.S.; ALSAYYAH, A.; SANGUEZA, O.P. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. **The American Journal of Dermatopathology**, v.36, n.12, p.933-951, 2014.
- AULER, P.A.; GAMBA, C.O.; HORTA, R.S.; LAVALLE, G.E.; CASSALI, G.D. Metastatic well differentiated squamous cell carcinoma in the prepuce of a dog: a report of clinicopathological, immunophenotypic and therapeutic approach. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.66(5), p.1317-1322, 2014
- BHANG, D.H.; CHOI, U.S.; KIM, M.K.; CHOI, E.H.; KANG, M.S.; HWANG, C.Y.; KIM, D.Y.; YOUM, H.Y.; LEE, C.W. Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. **Journal of Veterinary Science**, v.7, p.97-99, 2006.
- DE LORIMIER, L.P. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.36, p.213-228, 2006.
- FONTAINE, J.; BOVENS, C.; BETTENAY, S.; MULLER, R.S. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: A review. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.7, n.1, p.1-14, 2009.
- GENTILE, G.; BROCCOLI, A.; BRUNOCILLA, E.; SCHIAVINA, R.; BORGHESI, M.; ROMAGNOLI, D.; BIANCHI, L.; DERENZINI, E.; AGOSTINELLI, C.; FRANCESCHELLI, A.; COLOMBO, F.; ZINZANI, P.L. An isolated penile mass in a young adult turned out to be

a primary marginal zone lymphoma of the penis. A case report and a review of literature.

Anticancer research, v.33, n.6, p.2639-2642, 2013.

GROSS, T.L. Lymphocytic tumors. In: **Skin diseases of the dog and the cat: clinical and histopathologic diagnosis**, Iowa: Blackwell Publishing, 2005. Cap.37, 2v, p.876-888.

Vol,2, Cap. 37, p.876-888.

HENDRICK, M.J. Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: Meutem, D.J. **Tumors in Domestic Animals**, Ames: John Wiley & Sons, 2017. Cap.5, p.203-321.

LEITE-FILHO, R.V.; PANZIERA, W.; BANDINELLI, M.B.; PAVARINI, S.P. Pathological characterization of lymphoma with pulmonary involvement in cats. **Journal of Comparative Pathology**, v.165, p. 6–12, 2018.

MAZARO, R.D.; LUZ, F.S.; LORENSETTI, D.M.; HARTMANN, G.; FIGHERA, R.A. Reticulose pagetoide em um cão. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.71(3), p.883-888, 2019.

MICHELS, G.M.; KNAPP, D.W.; DAVID, M.; LANTZ, G.C.; MUNJAR, T.A.; BLEVINS, W.E.; DENICOLA, D.B. Penile prolapse and urethral obstruction secondary to lymphosarcoma of the penis in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.37, n.5, p.474-477, 2001.

RISBON, R.E. DELORIMIER, L.P.; SKORUPSKI, K.; BURGESS, K.E.; BERGMAN, P.J.; CARRERAS, J.; HAHN, K.; LEBLANC, A.; TUREK, M.; IMPELLIZERI, J.; FRED, R.; WOJCIESZYN, J.W.; DROBATZ, K.; CLIFFORD, C.A. Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999-2004). **Journal of veterinary internal medicine**, v.20, n.6, p.1389–1397, 2006.

THORNS, C.; URBAN, H.; REMMLER, K.; DIETEL, A.; LANGE, K.; MERZ, H. Primary cutaneous T-cell lymphoma of the penis. **Histopathology**, v.42, n.5, p.510–517, 2003.