

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA UNIPROFISSIONAL EM SAÚDE ANIMAL E COLETIVA

LUZIA LEON COELHO LEAL

**LINFOMA CUTÂNEO EM EQUINO: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E
TERAPÊUTICOS**

PORTO ALEGRE
2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

LUZIA LEON COELHO LEAL

LINFOMA CUTÂNEO EM EQUINO: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Integrada em Saúde Animal e Coletiva da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ênfase em Clínica e Cirurgia de Grandes Animais, como requisito parcial para obtenção do título de Médica Veterinária especialista.

Orientador: Carlos Afonso de Castro Beck

Co-orientadora: Marcele Bettim Bandinelli

PORTO ALEGRE

2021

Leon Coelho Leal, Luzia
LINFOMA CUTÂNEO EM EQUINO: ASPECTOS CLÍNICOS,
DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS / Luzia Leon Coelho Leal.
-- 2021.
29 f.
Orientador: Carlos Afonso de Castro Beck.

Coorientadora: Marcele Bettim Bandinelli.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Residência Uniprofissional em Saúde
Animal e Coletiva- Clínica e Cirurgia de Grandes
Animais, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Linfoma cutâneo. 2. Neoplasia linfoide. 3.
TCRLBCL. I. de Castro Beck, Carlos Afonso, orient.
II. Bettim Bandinelli, Marcele, coorient. III. Título.

RESUMO

O linfoma é a neoplasia mais frequente do sistema hematopoiético de equinos, sendo classificada conforme sua apresentação clínica e histológica. Dentre suas apresentações o linfoma cutâneo é considerado incomum nessa espécie. O presente trabalho objetiva relatar os aspectos clínicos, cirúrgicos e diagnósticos de um caso de linfoma cutâneo em um equino macho, não castrado, de 10 anos de idade, raça Crioula, com múltiplos nódulos cutâneos atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O animal foi submetido à ressecção cirúrgica da massa de maior diâmetro e, a partir disso, o diagnóstico histopatológico e imuno-histoquímico permitiram a classificação do neoplasma como linfoma difuso de células B rico em células T. Transcorrido o período pós-operatório, o paciente recebeu alta hospitalar sem intercorrências e com remissão completa da doença até o momento.

Palavras-chave: neoplasia linfoide, pele, cavalo, exérese tumoral, imunofenótipo.

ABSTRACT

Lymphoma is a more frequent neoplasm of the hematopoietic system of horses, presenting according to its clinical and histological presentation. Among its presentations, cutaneous lymphoma is considered uncommon in this species. The present study aims to relate to the clinical, clinical and diagnostic aspects of a case of cutaneous lymphoma in a male, non-castrated, 10-year-old, Creole breed, with multiple cutaneous nodules treated at the Hospital de Clínicas Veterinários of Universidade Federal do Rio Grande do Sul. The animal underwent surgical resection of the larger diameter mass and, from that, the histopathological and immunohistochemical diagnosis allowed the classification of the neoplasm as diffuse B-cell lymphoma rich in T cells. After the postoperative period, the patiente was discharged from the hospital without complications and with complete remission of the disease so far.

Keywords: lymphoid neoplasm, skin, horse, tumor excision, immunophenotype.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	06
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	07
2.1.CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DOS LINFOMAS.....	09
2.2. CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS PELA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE.....	11
2.3. SINAIS CLÍNICOS.....	13
2.4. DIAGNÓSTICO.....	14
2.5. TRATAMENTO.....	15
2.6. PROGNÓSTICO.....	16
3. OBJETIVO.....	17
4. RELATO DE CASO.....	18
5. DISCUSSÃO.....	22
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

As preocupações com as lesões dermatológicas na medicina equina aumentam a cada ano, não só pelas perdas econômicas decorrentes delas, mas também pelo prejuízo estético causado aos animais. A maioria dessas lesões são neoplásicas (SOUZA, 2011; SPRENGER 2014; BIANCHI et al., 2016) e dentre as de maior frequência estão o sarcóide, o fibrossarcoma, o melanoma e os carcinomas (BARRELET, 2010; BRUM et al. 2010; BIANCHI et al., 2016). A severidade de cada um desses tumores varia conforme o estado geral do animal, imunidade e a localização anatômica (SPRENGER, 2014).

O linfoma é a neoplasia mais frequente do sistema hematopoiético de equinos. São conhecidas cinco formas de apresentação anatômica dessa doença: a multicêntrica ou generalizada, a gastrintestinal, a mediastinal, a cutânea e a extranodal (REED, 2000; SANTOS, 2017, GRAVENA, 2018). A doença é mais observada em animais com aproximadamente 10 anos, mas pode ocorrer desde o nascimento até os 25 anos, sem predileção por sexo ou raça (REED, 2000; DURHAM, 2012). Nos equinos, o linfoma é caracterizado pelo caráter heterogêneo quanto à variabilidade de sinais clínicos, às alterações laboratoriais e aos achados patológicos (GRAVENA, 2018).

A manifestação da doença reflete a disfunção do órgão acometido, mas dentre os sinais comuns a todas as formas de linfoma estão a perda de peso, depressão, letargia, febre recorrente e linfadenopatia (REED, 2000; SANTOS, 2017; GRAVENA, 2018). O diagnóstico pode ser estabelecido através do exame citológico ou histopatológico, mas a imunofenotipagem necessária para a classificação atualizada dos linfomas em animais domésticos necessita de técnicas complementares como imuno-histoquímica ou citometria de fluxo (CAMPOS, 2014). O tratamento de equinos com linfoma é limitado, pois geralmente os animais já estão bastante debilitados no momento do diagnóstico (REED, 2000). Contudo, para alguns tipos de linfoma a excisão cirúrgica precoce tem se mostrado um tratamento eficaz, bem como tratamentos adjuvantes (MILLER et al., 2015).

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de linfoma cutâneo em um cavalo da raça Crioula atendido no Hospital de Clínicas Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul no ano de 2020, visto a importância que os tumores cutâneos têm na medicina equina. Além disso, visa trazer informações sobre a forma de diagnóstico, curso clínico, tratamento utilizado e prognóstico do caso.

2. REVISÃO DA LITERATURA

O linfoma é a neoplasia mais frequente do sistema hematopoiético de equinos, com prevalência de 1 a 3%. Caracteriza-se pela proliferação maligna de linfócitos oriundos, mais frequentemente, de órgãos hematopoiéticos sólidos, como linfonodo, baço ou tecido linfóide associado à mucosa (MALT), e, mais raramente, em órgãos não linfóides, mas não na medula óssea e, portanto, é uma neoplasia com variadas manifestações clínicas, o que pode tornar o seu diagnóstico complexo (PANZIERA, 2015; JESUS, 2017).

Nenhuma predisposição de gênero, raça ou idade é documentada, e não há agente etiológico conhecido (MIGLIO et al., 2019). Porém, algumas raças têm tendência a desenvolver tipos específicos de linfoma, como as raças Quarto de Milha e Puro Sangue Inglês que, mais comumente, desenvolvem linfomas multicêntricos, seguidos por linfomas cutâneos; os linfomas gastrointestinais representam apenas 15% deles (VALLI et. al., 2016). Quanto à idade, geralmente, acomete animais em torno dos 10 anos de idade, mas pode ocorrer desde o nascimento até os 25 anos (REED, 2000; DURHAM, 2012).

A classificação dessa neoplasia é baseada no local anatômico em que se encontra, e pode ser multicêntrico (ou generalizado), gastrointestinal (alimentar), mediastinal, cutâneo e extranodal (olhos, sistema nervoso central, entre outros). A forma multicêntrica é a que mais ocorre nos cavalos, enquanto a alimentar é a segunda mais frequente (MIGLIO, 2019). A classificação histológica dos linfomas baseia-se no sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde adaptada para animais (REAL/OMS) cuja topografia, imunofenótipo e tamanho celular são necessários para o diagnóstico e estadiamento clínico da doença (JESUS, 2017).

Normalmente o diagnóstico é tardio, pois se trata de uma doença caracterizada por apresentar sinais clínicos, curso clínico, dados laboratoriais e achados patológicos muito variados entre os animais acometidos, sendo necessário o exame histopatológico para sua confirmação. Os indícios de doença inflamatória crônica são achados laboratoriais comuns, incluindo leucocitose neutrofílica, anemia irresponsiva, hiperfibrinogenemia e hipergamaglobulinemia. A concentração de proteína plasmática total é variável, mas em geral a proporção entre albumina e globulina costuma estar reduzida. O prognóstico de equinos com linfoma depende do local acometido e da fase de evolução da doença (REED, 2000; MEYER, 2006; GRAVENA, 2018; PEREIRA, 2020).

Como consequência das neoplasias têm-se as síndromes paraneoplásicas, que são definidas como complicações sistêmicas da doença primária. Os tumores produzem substâncias, como hormônios e citocinas que são liberadas na circulação e são responsáveis pelo aparecimento de sinais prejudiciais ao organismo. As manifestações são extremamente complexas e podem envolver vários sistemas, dentre eles: o hematológico, o dermatológico, o neurológico, o endócrino e o osteomuscular. Os animais com linfoma geralmente desenvolvem anemia, leucocitose ou leucopenia, anorexia, caquexia, edema ventral,

hipergamaglobulinemia, hipercalcemia, hipoglicemia, alopecia e baixa imunidade (VALLI et al., 2017).

2.1. CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DOS LINFOMAS

Clinicamente, o linfoma é classificado conforme a região anatômica acometida (MIGLIO, 2019). A forma multicêntrica, considerada a mais comum em equinos, caracteriza-se por acometer múltiplos linfonodos (periféricos ou internos) e órgãos do sistema hematopoiético como baço e medula óssea, além de fígado, intestino e rins. No estudo realizado em equinos por Durham et al. (2012), essa forma de apresentação clínica do linfoma teve frequência de 41%. Ela manifesta-se por linfadenopatia generalizada (com aumento de 5 a 15 vezes o tamanho normal), cujos linfonodos à palpação são móveis e indolores com acometimento frequente de linfonodos submandibulares e pré-escapulares (cervicais superficiais), espalhando-se para os restantes com a progressão da doença. A manifestação secundária desse tipo é a infiltração hepática e/ou esplênica, ocorrendo até envolvimento da medula óssea em casos mais avançados (JESUS, 2017).

O linfoma gastrintestinal ou alimentar representa 19% dos casos e, é a segunda apresentação mais frequente na espécie. Constitui a neoplasia mais comum do intestino dos equinos. Provavelmente se origina de células constituintes dos agregados linfóides da lâmina própria da mucosa, sendo descrita normalmente em animais mais velhos. Localiza-se principalmente no intestino delgado, seguido por cólon maior e cólon menor, e causa espessamento focal ou difuso da parede intestinal, enrugamento da mucosa e ocasionalmente estreitamento luminal. Na serosa observam-se nódulos, placas ou áreas com granulações, ocasionalmente aderidas ao omento. Os linfonodos mesentéricos podem estar acentuadamente aumentados de tamanho (PIEREZAN, 2009; SANTOS, 2017).

A apresentação mediastinal, também chamada de linfoma torácico ou tímico, é a neoplasia mais comum da cavidade torácica e ocorre em todas as raças, idades e sexo. A evolução da doença é bastante rápida e os animais podem apresentar intolerância ao exercício, dispneia, tosse, edema ventral e distensão da veia jugular. Na auscultação do tórax, nota-se abafamento das bulhas e, na percussão e exame ultrassonográfico pode ser evidenciada efusão pleural (GRAVENA, 2018).

O linfoma cutâneo (LC) equino é uma neoplasia relativamente incomum, sendo responsável por 1,7–3% de todos os tumores de pele equinos (MILLER, 2015). E, dentre as apresentações clínicas de linfoma descritos em equinos possui frequência de 19% (DURHAM et al, 2012). Um possível fator predisponente considerado para o aparecimento do linfoma cutâneo é a inflamação crônica da pele. A ativação e proliferação crônica de linfócitos podem ser estimuladas pelo contato com antígenos do ambiente ou anormalidade na função das células de Langerhans e sugere-se que essa proliferação dê origem à neoplasia (GONÇALVES, 2018). Geralmente o linfoma cutâneo é não agressivo, e está associado a sinais clínicos altamente variáveis e pode resultar em imunossupressão e doença sistêmica de rápida progressão (MILLER, 2015). As lesões podem ser únicas ou múltiplas, em formato de placa ou sob a forma de tumores nodulares de grandes dimensões, que

resultam em áreas de alopecia, ulcerações e exsudação (JESUS, 2017; SANTOS, 2017).

O LC caracteriza-se pela infiltração de linfócitos B ou T na derme, epiderme ou tecidos anexos, sendo o de origem em células T raro e associado a um pior prognóstico (JESUS, 2017). Ainda pode ser classificado histologicamente em LC epiteliotrópico (geralmente de origem T) e LC não epiteliotrópico (geralmente de origem B). O LCE, também conhecido como micose fungóide, é a forma mais comum e é representado por infiltração de linfócitos neoplásicos na epiderme e estruturas anexas. Já o LCNE é descrito com menos frequência e se caracteriza por uma infiltração dérmica e subcutânea difusa de linfócitos neoplásicos. Lesões nodulares, firmes, não pruriginosas e ulceradas são comuns, com progressão rápida, insatisfatória resposta à terapia e menor taxa de sobrevivência (GONÇALVES, 2018). A forma epiteliotrópica pode apresentar as variantes reticulose pagetoide, que consiste na presença de células malignas na epiderme, exclusivamente, ou a chamada Síndrome de Sézary, em que há presença acentuada de células neoplásicas no sangue periférico, sendo rara e agressiva, constituindo a forma leucêmica da micose fungóide (MARIA, 2017).

O linfoma extranodal inclui o envolvimento isolado de órgãos, incluindo baço, palato, faringe, língua, meninges e pelve (SANTOS, 2017). No estudo realizado por Durham et al. (2012) o envolvimento de localizações isoladas, como órbita ocular, baço, cavidade nasal, sistema nervoso central, cavidade oral, fígado, medula óssea e coração totalizaram 18,5%.

2.2. CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS PELA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

O linfoma em equinos é classificado atualmente de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) adaptado para uso em animais, onde os subtipos histológicos são definidos, principalmente, por suas características morfológicas, localização anatômica, imunofenótipo das células neoplásicas (B, T ou NK (*natural killer*)) e seus marcadores moleculares. A tabela abaixo demonstra a classificação atualizada dos linfomas.

Tabela 1: Adaptada do capítulo Tumores do sistema hemolinfático Valli et. al. no livro Tumores dos animais domésticos (MEUTEN). Sistema de classificação dos tumores linfóides para animais utilizados pela OMS.

Neoplasias de células B

- Neoplasias de células B precursoras
 - Leucemia linfoblástica/ linfoma
- Neoplasias de células B maduras (periféricas)
 - Leucemia linfocítica crônica/ linfoma linfocítico pequeno
 - Leucemia prolinfocítica
 - Linfoma linfoplasmocitário
 - Linfoma Plasmablástico
 - Linfoma de células do manto (MCL)
 - Linfoma folicular
 - Linfoma difuso de grandes células B (DLBCL)
 - Subtipos: grandes células B rico em células T; mediastinal primário (timico).
 - Linfoma angiocêntrico de células B (granulomatose linfomatóide)
 - Linfoma da zona marginal (MZL)
 - Nodal, esplênico, linfoma de zona marginal extranodal do tipo de tecido linfóide associado à mucosa (MALT)
- Linfoma de Burkitt / leucemia de células de Burkitt
- Entidade provisória: linfoma de células B de alto grau semelhante a Burkitt
- Mieloma de células plasmáticas
- Plasmocitomas

Neoplasias de células T e supostas células NK

- Neoplasia de células T precursoras
 - Linfoma linfoblástico (LBL) / leucemia
- Neoplasias de células T e NK maduras (periféricas)
 - Leucemia linfocítica crônica (CLL) / linfoma de células pequenas (SLL)
 - Leucemia prolinfocítica
 - Leucemia / linfoma linfocítico granular grande (LGL)
 - Linfoma da zona T (TZL), nodal
 - Linfoma intestinal de células T (associado a enteropatia)
 - Linfoma hepatoesplênico de células T $\gamma\delta$
 - Micose fungóide / síndrome de Sezary
 - Linfoma intravascular (angiocêntrico)
 - Linfoma subcutâneo de células T tipo paniculite
 - Linfoma angioimunoblástico de células T
 - Leucemia de células Natural Killer (NK) agressivas/ linfoma
 - Linfoma / leucemia de células T do adulto
 - Linfoma anaplásico de grandes células; cutâneo e sistêmico
 - Linfoma periférico de células T não especificado de outra forma (PTCL-NOS)

Dada a complexidade em relação ao prognóstico e ao comportamento biológico dos linfomas, é de suma importância a utilização de sistemas de classificação universais. O linfoma difuso de grandes células B rico em células T (TCRLBCL) é considerado o linfoma mais comum em cavalos, e constitui 40 a 45% dos casos. Esse subtipo é seguido pelo linfoma periférico de células T (PTCL) (20-22%), linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) (10-12,5%), linfoma entérico de células T (5-6%) e cutâneo de células T. O TCRLBCL é classificado como um subtipo do linfoma difuso de grandes células B. Nos equinos, ocorre a apresentação clínica de poucos a vários nódulos cutâneos e/ou subcutâneos ou apenas um único nódulo, sendo a relação de 50:50 para cada uma dessas formas de apresentação. Em casos de nódulos únicos a excisão cirúrgica total tem se mostrado um tratamento eficaz para uma parcela dos casos. No entanto quando há recidiva tumoral, a sobrevida do animal é reduzida (DURHAM et al, 2012; VALLI et al., 2017).

Já o PTCL geralmente ocorre em forma de um único nódulo e é associado a um pior prognóstico. Dados de acompanhamento clínico indicam que 56% dos TCRLBCL não recidivam após excisão cirúrgica. Para os casos com dados disponíveis 53% dos cavalos com linfoma do tipo TCRLBCL estavam vivos no momento do estudo, enquanto apenas 33% do tipo PTCL se mantinham com vida. O linfoma periférico de células T (PTCL) pertence a uma classe heterogênea de linfoma de células T madura, nodais e extranodais, que não são classificados em outra modalidade dessa condição maligna, e geralmente possuem evolução clínica agressiva e recidiva (MILLER, 2015).

2.3. SINAIS CLÍNICOS

Embora o linfoma seja considerado não agressivo em equinos, esta neoplasia está associada a sinais clínicos altamente variáveis e pode resultar em imunossupressão e doença sistêmica de rápida progressão (MILLER, 2015). Os sinais clínicos mais comuns são perda de peso, depressão, letargia, febre, inapetência, linfadenopatia, edema ventral e inchaço dos membros. Assim, sua manifestação é inespecífica e varia de acordo com o órgão envolvido (PIEREZAN, 2009; SANTOS, 2017; MIGLIO, 2019).

O linfoma da cavidade torácica pode causar taquipneia, dispneia, tosse e derrame pleural. Além da perda de peso, os sinais de acometimento gastrointestinal incluem cólica ou diarreia. O linfoma cutâneo é a forma menos comum, caracterizado por lesões multifocais, nódulos subcutâneos que podem resultar em áreas de alopecia, ulcerações e exsudato amarelado. As massas cutâneas ou oculares podem ser múltiplas e disseminadas, solitárias ou múltiplas (principalmente na pálpebra). Caracterizam-se por pápulas ou nódulos firmes, bem delimitados, de 0,5 a 10 cm de diâmetro no tecido subcutâneo e podem se apresentar como única manifestação, ou acometer simultaneamente algum órgão interno. Os nódulos podem ter crescimento rápido ou lento, permanecer estáticos ou regredir e ressurgir mais tarde. Massas tumorais em áreas localizadas podem resultar em disfagia, secreção nasal irresponsiva, quemose, ataxia e distensão da veia jugular. A maioria dos sinais clínicos progride por semanas ou meses, embora possa ter aparecimento súbito (REED, 2000; PIEREZAN, 2009; SANTOS, 2017).

Os achados laboratoriais são variáveis, mas incluem indícios hematológicos de doença inflamatória crônica, como leucocitose neutrofílica, anemia irresponsiva, hiperfibrinogenemia e hipergamaglobulinemia. A proteína plasmática total pode estar baixa, normal ou elevada, mas a proporção entre albumina e globulina está reduzida, em especial quando há acometimento gastrointestinal (REED, 2000; MEYER, 2006).

2.4. DIAGNÓSTICO

A abordagem do equino com suspeita de linfoma inicia-se com exame físico, palpação retal, hemograma completo e exames bioquímicos. As avaliações ultrassonográficas do tórax e do abdômen ajudam na localização da massa e na determinação da extensão do comprometimento do órgão acometido. A aspiração ou biópsia de linfonodos ou massas é ideal para o diagnóstico, no entanto pode ser de difícil acesso no caso de neoplasias dentro do tórax ou do abdômen (GRAVENA, 2018).

Faz-se o diagnóstico de linfoma pela observação de linfócitos neoplásicos no tecido acometido (REED, 2000). Métodos de diagnóstico incluem o exame histopatológico ou exame citológico a partir de aspirado de agulha fina da lesão suspeita. Exames adicionais como imuno-histoquímica e citometria de fluxo determinam a imunofenotipagem da neoplasia, a fim de prever o melhor tratamento e prognóstico para o caso (CAMPOS, 2014; PEREIRA, 2020).

O exame histopatológico da neoplasia é considerado o método de eleição para o diagnóstico definitivo de linfoma, sendo preferível biópsia excisional às obtidas com aspirado de agulha fina (REED, 2000). A imuno-histoquímica é uma técnica que se baseia na utilização de anticorpos para determinação do fenótipotumoral e sua taxa de proliferação celular. A citometria de fluxo auxilia igualmente na determinação do fenótipo tumoral e informações adicionais sobre perfis clonais e assinaturas moleculares de alguns subtipos de linfoma (VALLI et al., 2017).

A morfologia dos linfócitos neoplásicos em equinos é altamente variável e dependente do subtipo em questão. A maioria dos linfomas em equinos trata-se de linfomas não-hodgkins, como na grande maioria dos animais domésticos, de padrão difuso e de grandes células B não clivadas (DURHAM, 2012; PANZIERA, 2015).

Os tumores cutâneos são uma condição importante em equinos e sua prevalência total é superior a 3%. Algumas das neoplasias e lesões proliferativas que devem estar entre os diagnósticos diferenciais para linfoma cutâneo são o sarcóide, o carcinoma de células escamosas, tecido de granulação exuberante, pitiose, habronemose, hipersensibilidade à picada de insetos, papiloma, melanoma e fibrossarcoma (SOUZA, 2011; BIANCHI, 2016).

2.5. TRATAMENTO

A escolha da melhor conduta terapêutica requer avaliação do estado geral do paciente, extensão, localização da lesão, disponibilidade de investimento e comprometimento do proprietário. Na grande parte dos casos, o tratamento é somente paliativo, não resultando na cura (SANTOS, 2017).

A radioterapia apresenta alto custo e requer equipamentos específicos, ainda de difícil acesso na medicina veterinária brasileira. Além disso, a resposta ao tratamento varia de acordo com o tamanho e localização do linfoma. Os princípios da quimioterapia são induzir a morte de células neoplásicas e reduzir local e sistemicamente os efeitos colaterais. Os protocolos, em grande parte, incluem terapia multimodal por longo tempo resultando em remissão do tumor, mas, uma vez descontinuada a terapia, as lesões recidivam (SANTOS, 2017). Os tratamentos são caros, normalmente ocorrem complicações e seus benefícios não são provados. Drogas antineoplásicas têm sido testadas nos casos de linfoma, mas os efeitos são insatisfatórios (PIEREZAN, 2009).

A remoção cirúrgica é indicada nos casos de linfomas solitários e/ou em pouca quantidade, já tendo sido realizada em cólon maior, globo ocular e trato respiratório anterior (SANTOS, 2017).

2.6. PROGNÓSTICO

O prognóstico de cavalos com linfoma varia conforme o local acometido e a fase em que a doença se encontra, mas na maioria dos casos o animal vai à óbito (GRAVENA, 2018). A maioria dos equinos morre ou é sacrificada no decorrer de seis meses do início dos sinais da doença (REED, 2000).

Em casos que apenas alguns nódulos são encontrados a excisão cirúrgica total tem se mostrado um tratamento eficaz. Aqueles casos em que o tumor não reaparece após excisão os pacientes têm uma sobrevida de até 10 anos, porém em casos de recidiva o tempo de sobrevida diminui (VALLI et al., 2017).

3. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de linfoma cutâneo em um cavalo da raça Crioula atendido no Hospital de Clínicas Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul no ano de 2020, visto a importância que os tumores cutâneos têm na medicina equina. Além disso, visa trazer informações sobre a forma de diagnóstico, curso clínico, tratamento utilizado e prognóstico do caso.

4. RELATO DE CASO

Foi atendido em outubro de 2020 no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul um equino macho, não castrado, da raça Crioula, de 10 anos de idade, 415 kg e pelagem moura, com queixa de neoplasia no tórax ventral do lado esquerdo, na altura do olécrano (**Figura 1**). A tutora relatou que o tumor era pequeno e móvel, mas que teve um crescimento rápido nos últimos 4 meses, começando a afetar o bem-estar do animal. Também possuía nódulos pequenos na região do peito (axila) no lado direito (2,5 x 2,0 x 1,7 cm), no membro posterior direito (músculo semitendíneo) (2,0 x 1,5 x 1,2 cm), na virilha no lado direito (aproximadamente 1,0 x 1,0 x 1,0 cm) e no saco escrotal (aproximadamente 1,0 x 0,5 x 0,5 cm).

Figura 1. Aspecto macroscópico do linfoma cutâneo em região torácica esquerda de um equino.



O equino apresentava-se em alerta, com leve desconforto devido ao tamanho do tumor. Realizou-se exame físico geral, no qual se observou frequência cardíaca de 42 bpm, frequência respiratória de 24 rpm, mucosa oral e ocular normocorada, tempo de preenchimento capilar de 2 segundos, temperatura retal de 37,9°C e normomotilidade. Foi coletado sangue para hemograma e exames bioquímicos, e não foram notadas alterações no eritograma. No leucograma havia discreta neutrofilia (8658/ μ L) -referência 2260 a 8580/ μ L- e hiperfibrinogenemia (4 g/L) -referência 1 a 3 g/L-. Os perfis hepático e renal estavam dentro do padrão fisiológico para a espécie.

O nódulo maior localizado no tórax apresentava-se firme, com pouca mobilidade e não era ulcerado. Media aproximadamente 23 cm de largura e 14 cm de profundidade. Foi coletado material para citologia por meio de punção aspirativa por agulha fina e, posteriormente, biópsia excisional de um nódulo menor para histopatologia. As amostras foram enviadas para o Setor de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, obtendo resultado sugestivo de

neoplasia maligna de células mesenquimais fusiforme pelo exame citológico. Após a coleta, o tumor ulcerou e passou a drenar moderada secreção purulenta.

Para o procedimento cirúrgico de exérese tumoral do nódulo maior foi utilizada como medicação pré-anestésica detomidina (0,04 mcg/kg IV), para a indução anestésica, cetamina (2mg/kg IV) e dizepam (0,5 mg/kg IV). Realizou-se entubação orotraqueal e o plano anestésico mantido com o anestésico inalatório isoflurano no sistema semi-fechado. O animal foi posicionado sobre a mesa cirúrgica em decúbito lateral direito, executou-se tricotomia e antissepsia da área cirúrgica com iodopovidine degermante e álcool 70%.

Procedeu-se uma incisão na pele em forma elíptica e dissecação com auxílio de tesoura de Metzemaum a fim de delimitar os tecidos acometidos pela neoplasia. Verificou-se que a massa não infiltrava a musculatura intercostal, nem as costelas e, deste modo, houve ressecção completa da neoplasia sem maiores complicações. Para redução do espaço morto empregou-se fio ácido poliglicólico de nº 0 e para sutura da pele o fio nylon nº1 em padrão Wolff contínuo captonado (**Figura 2**). O pós-cirúrgico consistiu em antibioticoterapia a base de penicilina benzatina (30000 UI/kg IM) durante 7 dias, terapia anti-inflamatória com flunixin meglumine (1,1 mg/kg IV) por 7 dias e limpeza dos pontos com solução fisiológica. O animal recebeu alta após 15 dias.

Figura 2. Aspecto final do procedimento de exérese tumoral com sutura de pele em padrão Wolff contínuo captonado.

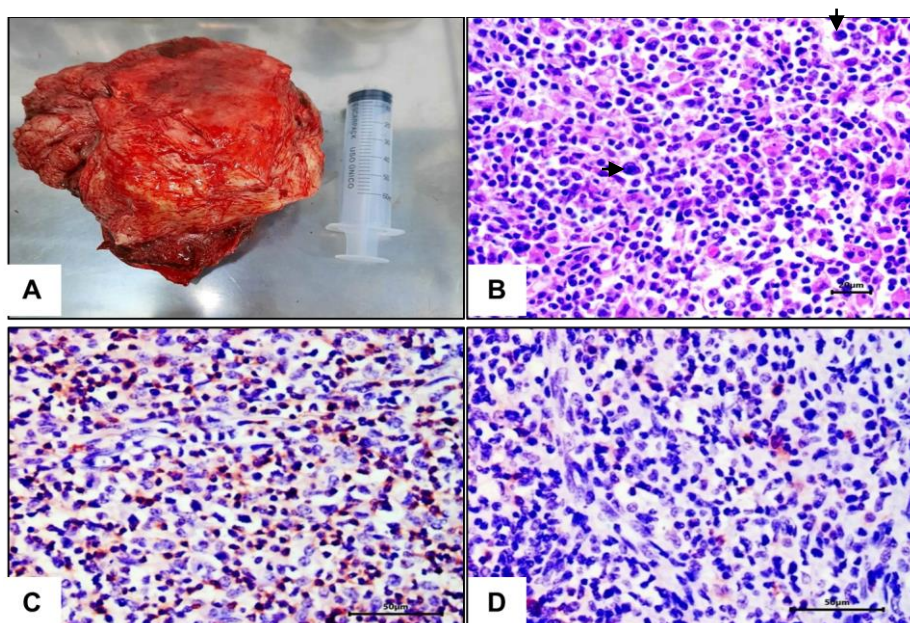


O tumor foi acondicionado em formalina a 10% e encaminhado para o Setor de Patologia da UFRGS. No laudo, a descrição macroscópica era de massa recoberta por pele hirsuta que media 23 x 25 x 13,5 cm com áreas multifocais de ulceração que variavam de 0,5 a 2,0 cm de diâmetro (**Figura 3A**). Ao corte verificou-

se que o tumor era homogeneamente brancacento e firme. Na área ulcerada, ao corte, havia uma área amarelada focal e friável. Quanto à histologia na pele, observou-se em derme profunda proliferação neoplásica não delimitada e não encapsulada, composta majoritariamente por pequenos linfócitos bem diferenciados, entremeados a células neoplásicas redondas e arranjadas em manto. Essas células possuíam um citoplasma escasso a moderado, pobremente delimitado. Seus núcleos eram acentuadamente pleomórficos, variando de chanfrado, a moruloide, a oval com a carioteca regular e a cromatina ora grosseiramente pontilhada e dispersa para a periferia, ora hipercondensada. Havia 1-2 nucléolos que exibiam acentuada anisonucleólise e 1 (uma) figura de mitose por campo de maior aumento (400x) (**Figura 3B**). Na periferia do tumor observou-se área focalmente extensa de necrose associada a intenso infiltrado de neutrófilos íntegros e degenerados, deposição de fibrina, hemorragia e agregados bacterianos cocoides. Na derme, havia áreas multifocais de infiltrado perivascular de linfócitos e plasmócitos.

O diagnóstico de linfoma cutâneo foi confirmado. O aspecto morfológico da lesão tumoral favorecia o diagnóstico de linfoma difuso de células B rico em células T, o qual foi confirmado após determinação do imunofenótipo por meio do exame imuno-histoquímico (**Figuras 3C e 3D**).

Figura 3: Linfoma difuso de grandes células B rico em células T em um equino. A. Aspecto macroscópico do neoplasma, o qual era recoberto por pele hirsuta e continha a formação tumoral multinodular. **B.** Proliferação neoplásica de linfócitos B grandes e com núcleos acentuadamente pleomórficos (setas) em permissão por pequenos linfócitos T não neoplásicos. HE, obj.40x. **C.** Imuno-histoquímica anti-CD3 (policlonal coelho, Dako) – imunomarcção citoplasmática difusa em linfócitos T. Cromógeno AEC romulin; obj. 40x. **D.** Imuno-histoquímica anti-CD20 (policlonal coelho, Thermo Fischer Scientific) – ocasional imunomarcção citoplasmática membranar em linfócitos B. Cromógeno AEC Romulin; obj. 40x)



Após remoção da massa de maior tamanho, houve involução dos demais nódulos subcutâneos. Os pontos foram removidos após 15 dias da cirurgia e a incisão da pele estava completamente cicatrizada. O animal não apresentou recidiva no local da cirurgia, persistiu a remissão dos nódulos, não houve novas neoformações, nem nenhuma alteração sistêmica após dois meses do procedimento.

5. DISCUSSÃO

O diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B rico em T na pele do equino deste relato baseou-se nos achados clínicos, morfológicos e imuno-histoquímicos. Dentre as neoplasias cutâneas da espécie, o linfoma é considerado incomum em equinos. O TCRLBCL acomete comumente animais adultos com média de idade de 10 anos, que ao exame clínico apresentam boa condição corporal e mínimas alterações de apetite e/ou peso (VALLI et al., 2017), igualmente como observado pelos autores desse caso. Os estudos de prevalência demonstraram que o gênero não influencia na ocorrência dos linfomas cutâneos em equinos, podendo ocorrer em machos e fêmeas igualmente. As raças que mais frequentemente desenvolveram linfoma foram Quarto de Milha (46%), seguido por Puro-sangue (22%) e Árabes (11%), os pôneis chegaram a uma prevalência de (2,5%) (MILLER, 2015). A raça Crioula, devido à altura dos animais, é considerada como pônei para outros países e pode enquadrar-se nessa prevalência. Outro fator a levar em consideração é que essa raça é mais frequente no sul do Brasil, sendo necessários estudos de sua incidência nessa região.

O linfoma cutâneo (LC) equino é uma neoplasia relativamente incomum, sendo responsável por 1,7–3% de todos os tumores de pele equinos (MILLER, 2015). E, dentre as apresentações clínicas de linfoma descritos em equinos possui frequência de 19% (DURHAM et al, 2012). Sua apresentação clínica com a formação de múltiplos nódulos cutâneos em diversos sítios, como o do presente relato, é descrita na literatura em até metade dos casos desse tipo de linfoma (VALLI et al., 2017). Além disso, a maioria dos tumores apresentam mais de 4 cm de diâmetro e podem chegar a grandes dimensões, como demonstrado nesse relato (MILLER, 2015).

Em equinos o TCRLBCL é o subtipo mais comum de linfoma conforme constatado nesse relato e a sua apresentação cutânea igualmente a mais frequente, perfazendo até 70% dos diagnósticos nessa localização (DURHAM et al., 2012). O TCRLBCL é primariamente composto por ninhos de pequenos linfócitos T e as grandes células B constituem geralmente menos de 10% da população tumoral (VALLI et al., 2016). Essa diferença entre os linfócitos neoplásicos foi observada nesse estudo através da histologia e da imuno-histoquímica. Histologicamente esse subtipo tumoral caracteriza-se por sua maneira expansiva e obliterativa na derme e subcutâneo, composto por camadas de grandes células redondas com quantidade modesta de citoplasma basofílico, misturado com grande número de pequenos linfócitos maduros. Os núcleos são acentuadamente pleomórficos com cromatina aglomerada. Mitoses variam de 1 a 3 por campo de maior aumento (MILLER, 2015). O exame histopatológico do caso acompanhado foi idêntico ao descrito na literatura para os TCRLBCL.

À exceção das alterações do exame dermatológico, o equino não apresentava outras alterações ao exame físico e de imagem. Em relação aos exames laboratoriais havia aumento de fibrinogênio sérico, contudo essa alteração

bioquímica é geralmente encontrada na espécie sem correlação específica com quadros neoplásicos (REED, 2000; MEYER, 2006). Todavia o aumento de fibrinogênio foi observado por Meyer et al. (2006) em 26/37 equinos com linfoma. Nesses casos, a elevação da concentração plasmática do fibrinogênio é explicada pela ação estimuladora de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, TGF- β , TNF- α liberadas pelas células tumorais.

O estadiamento clínico do linfoma ajuda a determinar as opções de tratamento disponíveis para cada caso com base no local anatômico, envolvimento de órgãos e sinais clínicos (TAINTOR, 2011). O animal do presente caso foi enquadrado no estágio 2-A, com envolvimento de vários nódulos e sem sinais sistêmicos, sendo realizada a excisão cirúrgica total da massa de maior tamanho no lado esquerdo do tronco. Nos quadros de linfomas solitários e/ou em pouca quantidade a remoção cirúrgica tem sido indicada com bom resultado, e já foi realizada em cólon maior, globo ocular e trato respiratório anterior (SANTOS, 2017). Em 56 % dos TCRLBCL não ocorre recorrência após excisão cirúrgica (MILLER, 2015) e nesses casos a sobrevida do paciente chega em até 10 anos, mas diminui consideravelmente se houver recorrência (VALLLET et al., 2017).

Dentre as limitações diagnósticas, o exame citológico ainda que seja de fácil execução e baixo custo possui baixa acurácia diagnóstica em neoplasias diminutas ou de grandes dimensões (MEINKOTH et al., 2020). Neoplasias grandes precisam que mais de um sítio tumoral seja coletado na tentativa de evitar que áreas de necrose e inflamação peri e/ou intratumoral sejam amostradas, portanto são operadores-dependentes. Além disso, especialmente na espécie equina, cujo processo de reparação tecidual pode resultar em intensa fibroplasia reativa, o aspecto desses fibroblastos podem facilmente confundir o avaliador (MEINKOTH et al., 2020). Já em relação às técnicas complementares ao diagnóstico de linfoma, como o exame de imuno-histoquímica e citometria de fluxo eles ainda apresentam entraves como a indisponibilidade de oferta pelos laboratórios veterinários em muitas regiões e o custo elevado.

No caso descrito, após a ressecção tumoral, ocorreu involução dos outros nódulos cutâneos. Segundo o conhecimento da autora, até o momento não há casos de remissão completa espontânea da doença na literatura consultada em equinos machos com linfoma cutâneo. Há relatos de regressão parcial, de doença estável e de progressão com aparecimento de novos tumores com evolução longa (REED, 2000). Casos de involução foram descritos em uma fêmea equina com linfoma subcutâneo que apresentou regressão tumoral após procedimento de ovariectomia terapêutica em função de neoplasia ovariana e também de outro caso após administração de progestágeno sintético. Essas observações e a identificação de receptores de progesterona nos linfomas sugerem que possa existir correlação entre as concentrações séricas de hormônios esteroides, como progesterona e estrogênio e linfoma subcutâneo (HENSON et al., 1998; TAINTOR & SCHLEIS, 2011). Diante disso, novos estudos sobre os efeitos da testosterona em linfomas cutâneos devem ser realizados a fim de elucidar sua importância na regressão em machos inteiros.

Quanto aos diagnósticos diferenciais o sarcóide é o mais comum deles, mas afeta principalmente animais jovens entre 1 e 5 anos, pode ser nodular, plano, verrucoso ou fibroblástico. O carcinoma de células escamosas é a segunda neoplasia cutânea mais comum, afeta equinos mais velhos e, normalmente, em regiões de pele clara. O trato urogenital de machos é o local e gênero mais frequente. O tecido de granulação exuberante é uma lesão não neoplásica comum na espécie, é ulcerada e ocorre mais comumente nos membros. A pitiose acontece em áreas de banhado, é uma lesão ulcerativa, exsudativa e com presença de Kunkers. A habronemose cutânea é observada nos meses de verão, em regiões que o animal não consegue espantar as moscas. A hipersensibilidade à picada de insetos é uma condição alérgica, comum nos meses de primavera-verão, apresenta-se na forma de múltiplos nódulos de tamanho pequeno. A papilomatose, conhecida por verrucose, tem origem viral e acomete com mais frequência potros e animais imunodeprimidos. O melanoma ocorre em equinos mais velhos e, principalmente, de pelagem tordilha. As regiões mais comuns são superfície da cauda, períneo e genitália externa. Por último, o fibrossarcoma é um tumor mesenquimal agressivo que varia acentuadamente em seu tamanho e apresentação, aparecem como lesões firmes e de aparência “carnosa” envolvendo derme e subcutâneo, na grande maioria são ulcerados (BIANCHI, 2016).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a evolução da medicina equina as lesões dermatológicas estão se tornando fonte de preocupação aos criadores e veterinários, principalmente, por que sua maioria são neoplasias. O linfoma é o tumor mais frequente do sistema hematopoiético dos equinos. Apesar disso é uma doença insidiosa e de alta variação de sinais clínicos, alterações laboratoriais, evolução e achados patológicos, o que torna seu diagnóstico um desafio. Como método de eleição está o exame histopatológico da lesão suspeita, onde é possível visualizar a presença de linfócitos neoplásicos no tecido acometido.

A forma cutânea em equinos é uma doença de baixa ocorrência e que possui sinais clínicos e evolução incertos. Devido à complexidade de sua apresentação e pela falta de sinais patognomônicos é importante incluir essa neoplasia nos diagnósticos diferenciais dos tumores de pele dessa espécie.

REFERÊNCIAS

BARRELET, A.; FOOTE, A; LITTLEWOOD, J.D. Common equine skin tumours. **Companion Animal**, v.15, p.9-17, 2010.

BIANCHI, M. V.; BOOS, G. S.; MELLO, L. S. et al. A retrospective evaluation of equine cutaneous lesions diagnosed in southern Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 44, p. 1388, 2016.

BRUM, J. S.; SOUZA, T. M.; BARROS, C. S. L. Aspectos epidemiológicos e distribuição anatômica das diferentes formas clínicas do sarcoide equino no Rio Grande do Sul: 40 casos. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 30, n. 10, p. 839-843, 2010.

CAMPOS, C. G; LOPES, L. L; SILVA, G. S; CRUZ, R. A. S; FALSONI, P. C. G; RONDELLI, A. L. H; LUIZ, M. A; VERONEZI, R. C; PESCADOR, C. A. Linfoma de células T multicêntrico em um equino quarto de milha. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 42, n. 1, p. 40, 2014.

DURHAM, A.C.; PILLITTERI, C.A.; SAN MYINT, M. et al. Two hundred three cases of equine lymphoma classified according to the World Health Organization (WHO) classification criteria. **Veterinary Pathology**, v.50, p.86-93, 2012.

GONÇALVES, S. R. F; TORRES, S. M; ALVES, A. D. F et al. Linfoma cutâneo não-epiteliotrópico em cão. **Journals UFRPE**, v. 12, n.1, 2018.

GRAVENA, K; RIVERA, G. G; NAVARRETE, R. A; JARK, P. C; CAMACHO, A. A; LACERDA-NETO, J. C. Linfoma mediastinal em equino – relato de caso. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 70, n.1, p. 57- 63, 2018.

HENSON, K.L., ALLEMAN, A.R., CUTLER, T.J., GINN, P.E. and KELLEY, L.C. (1998) Regression of subcutaneous lymphoma following removal of an ovarian granulosa theca cell tumor in a horse. **J. Am. vet. med. Ass.** 212, 1419-1422.

JESUS, M. P. **O rácio neutrófilos/ linfócitos no linfoma B difuso de células grandes no cão.** 90 f. Dissertação (mestrado) – PPG em Medicina Veterinária- Faculdade de Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017.

MARIA, D. S. **Linfoma cutâneo epiteliotrópico: relato de caso.** 31 f. Dissertação (graduação)- Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.

- MEINKOTH, J. H; COWELL, R. L; TYLER, R. D; MORTON, R. J. Chapter 1. Sample Collection and Preparation. In: **Cowell and Tyler's diagnostic cytology and hematology of the dog and cat** 5th ed. by Elsevier Inc., 2020.
- MEYER, J; DELAY, J; & BIENZLE, D. Clinical, laboratory, and histopathologic features of equine lymphoma. **Veterinary Pathology**, v. 43, n. 6, p. 914-924, 2006.
- MIGLIO, A; MORELLI, C; GIALLETTI, R; LAUTERI, E; SFORNA, M; MARENZONI, M. L; ANTOGNONI, M. T. Clinical and immunophenotypic findings in 4 forms of equine lymphoma. **Canadian Veterinary Journal**, v. 60, n. 1, p. 33-40, 2019.
- MILLER, C. A; DURHAM, A. C; SCHAFER, P. A. EHRHART, E. J; POWERS, B. E; DUNCAN, C. G. Classification and clinical features in 88 cases of equine cutaneous lymphoma. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 27, n. 1, p. 86-91, 2015.
- PANZIERA, W. **Aspectos epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos e imuno-histoquímicos do linfoma em bovinos (1965- 2014)**. 69 f. Dissertação (mestrado)- PPG em Medicina Veterinária- Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2015.
- PEREIRA, A. T; PEREIRA, A. P; BRANDOLT, I. M. C; POZZOBON, R; COSTA, M. M; ANJOS, B. L; PAVARINI, S. Multicentric T-Cell Lymphoma in a Creole filly. **Semina: Ciências Agrárias, Londrina**, v. 41, n. 2, p. 725-730, 2020.
- PIEREZAN, F. **Prevalência das doenças de equinos no Rio Grande do Sul**. 163 f. Dissertação (mestrado)- PPG em Medicina Veterinária- Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2009.
- REED, S. M.; BAYLY, W. M. **Medicina Interna Equina**, Rio de Janeiro: GuanabaraKoogan, 2000.
- SANTOS, F. C. C; UGOLINI, L. W; OLIVEIRA, H. R; MACHADO, T. P; ALVES, L. P. Linfoma cutâneo em equino Quarto de Milha. **Acta Scientiae Veterinariariae**, v. 45, n. 1, p. 206, 2017.
- SOUZA, T. M; BRUM, J. S; FIGHERA, R. A; BRASS, K. E; BARROS, C. S. L. Prevalência de tumores cutâneos de equinos diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 31, n.5, p. 379-382, 2011.

SPRENGER, L. K; GABARDO, L. B; RISOLIA, L. W; MOLENTO, M. B; SILVA, A. W. C; SOUZA, R. S. Frequência de neoplasias cutâneas em equinos: Estudo retrospectivo do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v. 19, n.3, p. 81-86, 2014.

TAINTOR, J. & SCHLEIS, S. Equine lymphoma. **Equine veterinary education**, v. 23, n. 4, p. 205-213, 2011.

VALLI, V.E.O; KIUPEL, M. Bienzle D. Hematopoietic system. In: Maxie M.G. (Ed.), **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals** 6th ed. Vol.3. Elsevier, St Louis; 2016: 237- 238.

VALLI, V. E; BIENZLE, D; MEUTEN, D. J; LINDER, K. E. Tumors of the hemolymphatic system. In: Meuten DJ (ed). **Tumors in Domestic Animals** 5th ed. Ames, IA: Iowa State Press; 2017:203-321.