

**UNISA – UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
MEDICINA VETERINÁRIA**

EDILSON ISIDIO DA SILVA JUNIOR

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NO LINFOMA CANINO

**São Paulo
2012**

**UNISA – UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
MEDICINA VETERINÁRIA**

EDILSON ISIDIO DA SILVA JUNIOR

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NO LINFOMA CANINO

Monografia apresentada para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária a Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro – UNISA sob orientação da Professora Ms.Carolina de Oliveira Ghirelli.

**São Paulo
2012**

EDILSON ISIDIO DA SILVA JUNIOR

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NO LINFOMA CANINO

Monografia apresentada para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro – UNISA sob a orientação da área de concentração de clínica médica de pequenos animais.

Data de Aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

(Professora Ms. Carolina de Oliveira Ghirelli)

(Professora Ms. Claudia Prado de Brito)

CONCEITO FINAL: _____

Dedico este trabalho a minha família e amigos que sempre me apoiaram durante todo o meu trajeto até aqui, principalmente a minha mãe Maria Marly Duarte a quem devo a minha base como pessoa e todo amor e ajuda durante toda minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado a oportunidade de realizar esse grande sonho, a minha família e minha mãe Maria Marly Duarte pelo total apoio na realização de meus objetivos.

A Prof^a. Ms. Carolina de Oliveira Ghirelli, pela oportunidade de orientação, paciência, supervisão e prontidão, que tornaram possível a realização deste trabalho.

Aos professores da Universidade de Santo Amaro pelos quais obtive praticamente todo o conhecimento necessário para exercer a medicina veterinária, agradeço de coração cada aula, cada palavra, cada ajuda, pois sem vocês esse sonho com certeza não poderia ser realizado.

Ao meu grande amigo, conselheiro e professor Ms. Rafael Garabet Agopian por todas as conversas, auxílios e aprendizados que com toda certeza fizeram diferença nas escolhas e caminhos trilhados até aqui.

Aos professores, veterinários, residentes, estagiários, funcionários e colegas que me fizeram companhia durante esses anos no Hospital Veterinário UNISA, agradeço pelo conhecimento prático que adquiri, pelos momentos de amizade e descontração, agradeço as professoras Dra. Simone Gonçalves, Dra. Viviani De Marco e Ms. Claudia Prado de Brito por todos os conhecimentos que adquiri e que me levaram a paixão pela veterinária de pequenos animais.

Agradeço aos veterinários e funcionários que fazem parte da equipe CPNA (Centro de Planejamento de Natalidade Animal), por todos esses anos de amizade, aprendizado, risadas e toda a paciência que tiveram comigo. Em especial gostaria de agradecer a veterinária Maria José de Simões Freitas pela oportunidade de fazer parte dessa grande família.

Agradeço a todos dos laboratórios de Patologia Clínica e Patologia Animal do Hospital Veterinário UNISA, por toda a base que me deram através das discussões de caso clínico e rotina que contribuíram para a minha escolha pela área de

pequenos animais, em especial agradeço a professora Dra. Elizabeth Bohland, ao professor Ms. Guilherme Durante Cruz e ao veterinário Fábio Noveli por todos os ensinamentos.

Agradeço a todos da equipe do Núcleo Veterinário pela oportunidade de poder trabalhar e aprender muito durante o meu estágio, a professora Ms. Sandra Maria de Oliveira, Dra. Cláudia Domingos Schaeffter, Dra. Luciana de Oliveira Domingos, Ms. Ana Paula Rodrigues Corrêa Martins, Conrado Gabriel, Michelli Gonçalves, Paula Braga, Ms. Luciana Burgese, Fabio Pestana, Ms. Carolina Ghirelli, Daniele Pontes, Cássia Santos, Daniele Pontes, Michelli Gonçalves, Karina Villar, Silvia Buranello e Adriana Rolof.

A toda equipe de radiologia e ultrassonografia do centro de diagnóstico e especialidades PROVET, em especial as veterinárias Ms. Luciana Arnaut, Jordana Erdmann, Cristiane Generoso e Ms. Cláudia Matsunaga por todo conhecimento, simpatia e humildade nos ensinamentos. E as minhas colegas de estágio Mariane Miranda, Sarah Zangalli e Jaqueline Sena.

A toda equipe de veterinários do hospital veterinário Rebouças, a todos os enfermeiros pela amizade e cumplicidade em me ajudar durante todo o período de estágio, em especial aos enfermeiros Bruno Rodrigues e Gabrielle Teixeira.

Agradeço a todos do Naya especialidades, em especial a Dra. Viviani de Marco, ao Ms. Wagner Sato Ushikoshi e ao veterinário Fabricio Lorenzini por toda paciência e ensinamentos durante o estágio.

Agradeço a toda equipe de veterinários do HOVET – FMVZ USP por tudo que pude aprender durante o mês de estágio e por terem me recebido tão bem, as veterinárias Khadine Kazue, Bruna, Vera, Andrea, Renata Becacia e Cristina Torres. Aos amigos e estagiários Ricardo Martins, Bruna Arssuffi e Matheus Abude.

Ao Diretório Acadêmico Doutor Antônio Fernandes Filho, onde passei cinco anos muito felizes, tive portas abertas ao campo da medicina veterinária e tive a oportunidade de conhecer amigos que levarei para o resto da minha vida, sempre vou guardar com muito carinho todos os momentos que passamos juntos.

As pessoas mais especiais que conheci, meus queridos amigos que me ajudaram em todos os momentos em que precisei e que espero que possam estar sempre ao meu lado, Vitor Theodoro, Camila Chaves, Tamiris Vilela, Bruna Penna, Brunna Oliveira, Mayra Pereira, Camila Abreu, Roberta Mendes, Nadine Duarte, Eriky Tongu, Vanessa Matsumoto, Fernando Fairbanks, Rodrigo Malzoni, Alessandro Vitor e Luci Maura.

A minha tia Celi e meu tio Edmilson que sempre que puderam colaboraram comigo da forma que podiam, inclusive me dando meu primeiro livro de medicina veterinária.

Agradeço a Princesa e Luna que são minhas grandes companheiras nas longas noites de estudo.

“A compaixão para com os animais é das mais nobres virtudes da natureza humana”

Charles Darwin

RESUMO

O linfoma é uma neoplasia linfoide, que tem como origem os órgãos sólidos hematopoiéticos, tais como o baço, fígado e linfonodos. Dentre todas as neoplasias do sistema hematopoiético é considerada a mais comum nos cães, representando cerca de 5 a 10% de todas as neoplasias presentes na espécie (CARDOSO et al., 2003; CARDOSO et al., 2004). Este estudo demonstra fatores raciais, etários, sexuais, classificação anatômica, estadiamento clínico, métodos diagnósticos e exames auxiliares de cães com linfoma atendidos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro – UNISA – SP, durante o ano de 2010. Os dados foram obtidos a partir de prontuários médicos de 17 cães diagnosticados com linfoma. O estudo mostrou maior incidência de cães sem raça definida (47%), seguidos de cães da raça Cocker Spaniel (11%). Fêmeas foram as mais acometidas sem mostrar grandes diferenças estatísticas em relação aos machos. O linfoma multicêntrico foi o mais comum (87%) a segunda forma mais comum foi a extranodal – cutânea (13%). Os animais foram estadiados conforme critérios da Organização Mundial de Saúde. Onde 13 animais classificaram-se como estágio IV e 2 como estágio III. O método mais utilizado para o diagnóstico foi a citologia aspirativa por agulha fina (76%). Achados radiográficos como hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenomegalia torácica foram pouco frequentes. A ultrassonografia mostrou maior sensibilidade aos achados da doença, como aumento das dimensões de fígado, baço e linfonodos, além de alterações de ecogenicidade, ecotextura e contornos desses órgãos. Os resultados demonstraram variedade racial, ausência de predileção sexual, a média de idade de 9 anos, que a maior parte dos cães é acometida pela forma multicêntrica da doença. O diagnóstico na maioria dos cães mostrou-se ser tardio, levando-se em consideração o alto índice de estadiamento III e IV, com isso revela-se a importância de estudos quanto ao diagnóstico precoce da doença a fim de conceder melhores chances de tratamento e maior expectativa de vida.

Palavras-chave: linfoma, cães, diagnóstico, neoplasia, imagem.

ABSTRACT

Lymphoma is a malignant lymphoid origin whose solid hematopoietic organs such as the spleen, liver and lymph nodes. Of all the malignancies of the hematopoietic system is considered the most common in dogs, representing about 5 to 10% of all neoplasms in these specie (Cardoso et al. 2003; Cardoso et al. 2004). This study demonstrates racial factors, age, sex, anatomical classification, clinical stage, and diagnostic exams in dogs with lymphoma treated at the Veterinary Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Santo Amaro - UNISA - SP. Data were collected from medical records of 17 dogs diagnosed with lymphoma in a period of one year (2010). The study showed a higher incidence of mongrel dogs (47%), followed by dogs Cocker Spaniel (11%). Females were more affected without showing large statistical differences compared to males. The multicentric lymphoma was the most common (87%) the second most common was extranodal - cutaneous (13%). The animals were staged according to the criteria of the World Health Organization where 13 animals were classified as stage IV and 2 as stage III. The most used method for diagnosis was the fine needle aspiration cytology (76%). Radiographic findings as hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathy chest were uncommon. Ultrasonography showed a higher sensitivity to the findings of the disease, such as increased size of liver, spleen and lymph nodes, abnormal echogenicity, echotexture and contours. Results showed that racial diversity affected by the disease, not sexual preference, the average age of 9 years, that most of the dogs is affected by multicentric form of the disease and its diagnosis is delayed, taking into consideration the high rate of stage III and IV, it reveals the importance of studies on the early diagnosis of the disease in order to provide better chances for treatment and longer life expectancy.

Key words: lymphoma, dogs, diagnosis, neoplasia, image.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Localização anatômica dos linfonodos clinicamente relevantes no cão	15
Figura 2	Linfadenomegalia generalizada num cão com linfoma.....	16
Figura 3	Imagem radiográfica de tórax, projeção laterolateral direita onde nota-se o aumento de linfonodos traqueobrônquicos e opacificação da região cranial da cavidade torácica com desvio dorsal da traquéia.....	20
Figura 4	Imagem radiográfica de tórax, projeção laterolateral direita onde nota-se o aumento de linfonodos traqueobrônquicos e opacificação da região cranial da cavidade torácica com desvio dorsal da traquéia.....	22
Figura 5	Ultrassonográfica de linfonodos ílfacos mediais com aspecto homogêneo, e acentuadamente hipoecoicos.....	23
Figura 6	Aumento de linfonodos mesentéricos.....	23
Figura 7	Imagem ultrassonográfica de linfonodo ílfaco medial direito homogêneo e hipoecoico.....	24
Figura 8	Imagem Microscópica de um Linfoma Centrolástico ou Linfoma de Grandes Células não Clivadas – corados por Giemsa em um aumento de 400X.....	26
Figura 9	Gráfico representando a distribuição racial no estudo.....	33
Figura 10	Gráfico de distribuição do diagnóstico definitivo dos animais do estudo.....	33
Figura 11	Gráfico representando a distribuição Anatômica do Linfoma nos cães em estudo.....	34
Figura 12	Estadiamento Clínico - Classificação preconizada pela.....	34
Figura 13	Gráficos representando a avaliação radiográfica inicial.....	35
Figura 14	Representação gráfica as alterações ultrassonográficas dos animais do estudo.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados dos animais do estudo.....	32
Tabela 2	Aspectos radiográficos torácicos iniciais.....	36
Tabela 3	Aspectos ultrassonográficos iniciais.....	38
Tabela 4	Análise comparativa entre aspecto ultrassonográfico e função hepática.....	38

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1. ASPECTOS GERAIS.....	14
2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	15
2.3. CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS.....	15
2.4. CARACTERÍSTICAS DA BIOQUÍMICA SÉRICA.....	18
2.5. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM.....	19
2.6. DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO..	25
2.7. TRATAMENTO.....	28
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
4. RESULTADOS.....	32
5. DISCUSSÃO.....	40
6. CONCLUSÃO.....	42
7. REFERÊNCIAS.....	43

1. INTRODUÇÃO

O linfoma é uma neoplasia de origem linfoide, que tem como origem órgãos sólidos hematopoiéticos como baço, fígado e os linfonodos (CARDOSO et al., 2003; CARDOSO et al., 2004).

A neoplasia não possui etiologia conhecida, porém há fatores genéticos ligados a doença (CAPUA, 2009). Não há predileção sexual na doença, os animais mais acometidos são os de meia idade. Existem raças onde a doença é visualizada com maior frequência como o Boxer, Pastor Alemão, Rottweiler, Golden Retriever, Basset Hound, Bulldog e Poodle, porém também há alta incidência em cães sem raça definida. (MORENO; BRACARENSE, 2007).

Os sintomas mais comuns da doenças são inespecíficos como a perda de peso evidente, letargia, anorexia, poliúria e polidipsia, episódios de febre, êmese, diarreia, melena, ascite, hipertermia e alterações respiratórias (PROENÇA, 2009; CARDOSO et al. , 2004b). No caso do linfoma multicêntrico, o achado clínico mais evidente é a linfadenopatia generalizada na qual através da palpação é possível notar o aumento bilateral dos linfonodos palpáveis, como o poplíteo, mandibular, cervical superficial e axilar, normalmente indolores (PROENÇA, 2009).

Dentre as outras formas anatômicas da doença estão a forma mediastínica, alimentar, e extranodal quando há acometimento outros tecidos ou órgãos não linfóides (CARDOSO et al., 2003).

O diagnóstico definitivo normalmente é feito por três métodos a citologia por punção por agulha fina, a histopatologia e imunohistoquímica (FLOOD-KNAPIK et al., 2012).

O tratamento é constituído de protocolos quimioterápicos como o CHOP e Madison-Wisconsin (REBHUN et al., 2008; CAPUA et al., 2011).

Outros métodos de diagnóstico como os exames de imagem e exames laboratoriais também podem contribuir para o diagnóstico precoce da doença. Este trabalho tem como O objetivo deste trabalho foi avaliar aspectos epidemiológicos do linfoma canino nos casos encaminhados ao Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro e analisar a importância dos exames de imagem no diagnóstico da doença, a fim de estabelecer a importância desse método como auxílio no diagnóstico precoce da doença.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ASPECTOS GERAIS

O linfoma é uma neoplasia linfoide, que tem como origem os órgãos sólidos hematopoiéticos, tais como o baço, fígado e linfonodos. Dentre todas as neoplasias do sistema hematopoiético é considerada a mais comum nos cães, representando cerca de 5 a 10% de todas as neoplasias presentes na espécie (CARDOSO et al., 2003; CARDOSO et al., 2004).

A neoplasia responde bem ao tratamento, e em cerca de 80% dos casos, a remissão completa pode ser conseguida. Porém, alguns animais se demonstram refratários à terapia e em geral esses animais tem um tempo de sobrevida curto (ARESPACOCCHAGA, 2011).

A etiologia do linfoma canino é desconhecida e provavelmente multifatorial (CAPUA, 2009), pois nenhum agente etiológico foi identificado e um componente genético é notado em linhagens sanguíneas onde há alta prevalência dessa neoplasia (NELSON; COUTO, 2006).

O linfoma não possui predileção sexual (CUNHA et al., 2011; CARDOSO et al., 2003). Sua incidência é notada em cães de meia idade e idosos, com idade entre 6 a 12 anos (NELSON; COUTO, 2006; CAPUA, 2009).

A predileção genética e racial é evidente, tendo dentre as raças mais acometidas o Boxer, Rottweiler e o Pastor Alemão, porém também apresenta alta incidência em cães sem raça definida (MORENO; BRACARENSE, 2007).

O linfoma pode ser classificado quanto a sua localização anatômica em quatro formas: multicêntrica, mediastinal, alimentar e extranodal. A forma multicêntrica é caracterizada pela presença de linfadenopatia generalizada, podendo haver acometimento hepático, esplênico e de medula óssea, a forma tímica ou mediastinal que é caracterizada pelo acometimento do timo, linfonodos mediastinais ou ambos, a forma alimentar caracteriza-se por infiltração solitária ou difusa em trato gastrointestinal ou multifocais com presença ou não de linfadenopatia intra-abdominal, e a forma extranodal pode acometer outros órgãos ou tecidos do organismo, já descrito nas formas ocular, cutâneo, óssea, cardíaca, renal, neural e pancreática (CARDOSO et al., 2003; NELSON; COUTO, 2006; CAPUA, 2009).

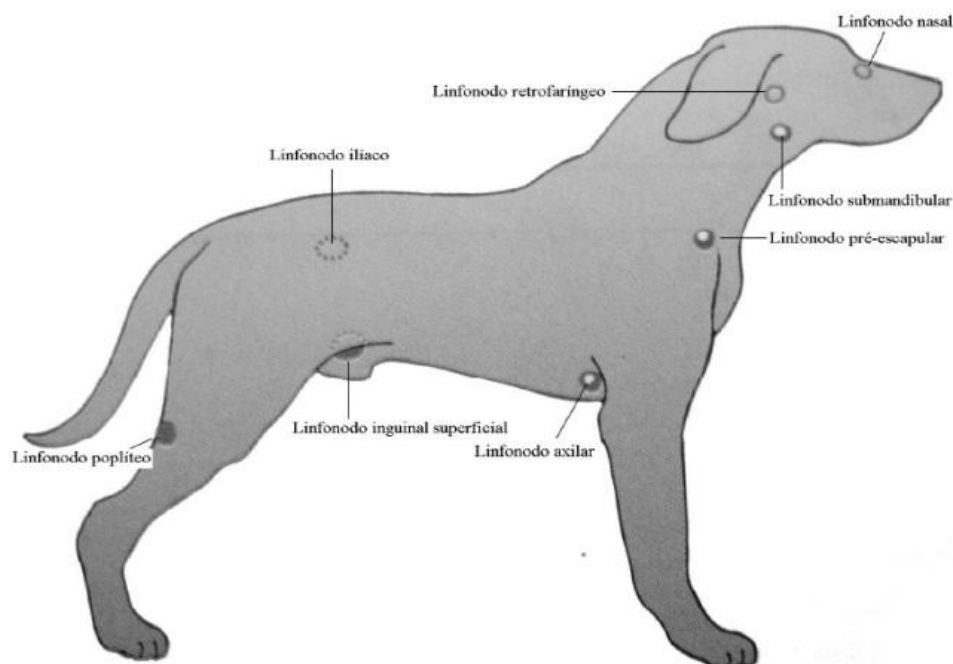
Outra classificação que pode ser citada é o estadiamento clínico, que é realizado da seguinte forma: estágio I (um linfonodo acometido), II (diversos linfonodos regionais acometidos), III (comprometimento generalizado de linfonodos), IV (fígado e/ou baço envolvidos com ou sem o estágio III) e V (envolvimento da medula óssea ou sangue periférico e/ou algum outro órgão não linfoide, podendo estar associado aos estágios de I a V) (OWEN, 1980). Ainda pode ser classificada em dois subestágios, que são “A” assintomático e “B” sintomático (FLORY et al., 2007).

2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais clínicos mais comuns são inespecíficos, como a perda de peso evidente, letargia, anorexia, poliúria e polidipsia, episódios de febre, êmese, diarreia, melena, ascite, hipertermia e alterações respiratórias (PROENÇA, 2009; CARDOSO et al. , 2004b).

No caso do linfoma multicêntrico, o achado clínico mais evidente é a linfadenopatia generalizada na qual através da palpação é possível notar o aumento bilateral dos linfonodos palpáveis, como o poplíteo, mandibular, cervical superficial e axilar (Figura1) (PROENÇA, 2009)

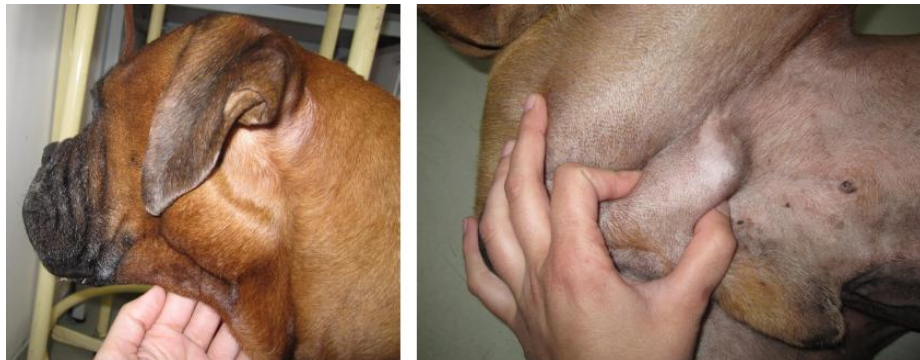
Figura 1 – Localização anatômica dos linfonodos clinicamente relevantes no cão (COUTO, 2009).



O aumento dos linfonodos é cerca de 2 a 10 vezes o seu tamanho normal (Figura 2) (CARDOSO et al., 2004b), os mesmos se apresentam indolores e sem alteração de sua mobilidade. Outras alterações que podem estar envolvidas no quadro são a hepatomegalia e esplenomegalia (COUTO, 2006).

Figura 2 – Linfadenomegalia generalizada num cão com linfoma.

A: aumento linfonodo mandibular. B aumento do linfonodo inguinal.



Fonte: PROENÇA, 2009, p. 16

Existem poucos diferenciais para a presença da linfadenopatia generalizada, mas algumas doenças devem ser levadas em consideração, como a erliquiose, brucelose, mieloma múltiplo, histoplasmose, leucemia linfóide, blastomicose e lúpus eritematoso sistêmico (FIGHERA; SOUZA, BARROS, 2002).

As principais alterações clínicas do linfoma mediastinal são os derrames pleurais responsáveis por quadros dispneicos, tosse, cansaço fácil, disfagia e regurgitação. Em alguns casos o aumento dos linfonodos da região mediastinal pode gerar compressão da veia cava anterior e levar ao aparecimento de edema da região cervical e facial (PROENÇA, 2009).

O linfoma alimentar ou digestivo é considerado a segunda neoplasia intestinal mais comum em cães, representando aproximadamente 10% das neoplasias no órgão, podendo se apresentar de forma nodular ou difusa, onde na segunda há acometimento da lâmina própria e submucosa, ocasionando a síndrome da má absorção e levando a quadros de esteatorréia e quadros diarreicos. Por outro lado, a forma nodular apresenta-se em um segmento específico da alça intestinal, podendo causar um quadro obstrutivo. A ulceração da mucosa intestinal também pode estar

associada, acarretando um quadro de melena. O linfoma gástrico é mais raro nos caninos (PARREIRA; KEGLEVICH, 2005).

A classificação extranodal do linfoma pode estar associada a qualquer outro órgão ou tecido e seus sintomas estarão relacionados ao órgão acometido (COUTO, 2006; CARDOSO, 2004b). As formas extranodais da doença se mostram com menor frequência (BERLATO et al., 2012; MORENO; BRACARENSE, 2007; OCARINO et al., 2005).

A caquexia pode ou não estar relacionada à hiporexia e anorexia. A hipertermia ocorre devido ao aumento de produção de citocinas que estimulam o aumento das prostaglandinas, e a anemia predominantemente em sua forma imunomediada são alguns dos sinais de síndromes paraneoplásicas relacionadas ao linfoma no cão (PROENÇA, 2009).

2.3. CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS

Na parte hematológica dos exames laboratoriais alguns dos achados mais comuns nos pacientes são a anemia e a trombocitopenia (CARDOSO, 2004b).

As alterações hematológicas são resultado da infiltração de células neoplásicas na medula óssea, de hiperfunção ou hipofunção esplênica, doenças crônicas ou síndromes paraneoplásicas imunomediadas, em alguns casos pode haver ligação com a produção de substâncias bioativas pelas células tumorais (NELSON, COUTO, 2006).

Estudos mostram que a anemia é em sua grande maioria normocítica normocrômica, sendo caracterizada como arregenerativa, com isso sugere-se que a causa mais provável seja a doença crônica onde há alteração no metabolismo, armazenamento e disponibilidade do ferro, diminuição da meia vida das hemácias e da resposta medular (CÁPUA et al, 2011).

A anemia associada ao quadro do linfoma pode ser um fator a ser considerado, quanto ao prognóstico e remissão do tumor (MILLER et al., 2009).

A trombocitopenia e linfocitose podem estar associadas a distúrbios da medula óssea, sendo que sua avaliação através de biópsia e mielograma pode ser considerada para um correto estadiamento do linfoma. Outras alterações que são

comumente encontradas no paciente são a leucopenia e leucocitose, mesmo assim existem pacientes onde a série branca se encontra normal em número, e em outros casos a linfocitose pode ser um achado (CARDOSO, 2004b).

A leucocitose normalmente é consequente ao quadro de neutrofilia, podendo ou não haver linfocitose e desvio à esquerda regenerativo, esse panorama provavelmente remete a uma condição inflamatória decorrente da presença da neoplasia, porém a neutrofilia não sugere um significado clínico satisfatório, já a linfocitose pode estar relacionada com a proliferação e expansão clonal das células tumorais. A leucopenia pode ser consequente a linfopenia, tal aspecto pode estar relacionado a diminuição da população de células linfocitárias recirculantes, devido ao bloqueio do fluxo linfático secundário à neoplasia. (CÁPUA et al., 2011).

A distinção da linfocitose associada à neoplasia de uma linfocitose reacional pode ser feita através de métodos de imunofenotipagem, onde se observa que a linfocitose causada pelo linfoma é caracterizada pelo aumento homogêneo de células com um fenótipo único, enquanto que nos casos de um aumento reacional o aumento tende a ser heterogêneo envolvendo linfócitos de diversos subtipos (AVERY, A. C.; AVERY, P. R., 2007).

2.4. CARACTERÍSTICAS DA BIOQUÍMICA SÉRICA

As alterações bioquímicas séricas podem estar associadas à localização anatômica do linfoma, como no caso do linfoma hepático onde podem haver alterações das enzimas hepáticas e bilirrubinas (CARDOSO, 2004b).

Cerca de 40% a 60% dos pacientes têm hipercalcemia induzida pela própria neoplasia, que secreta um hormônio semelhante ao da paratireoide, o prPTH (proteína relacionada ao paratormônio) através de suas células, o qual mimetiza a ação do hormônio paratireoidiano (BIENZLE; VERNAU, 2011).

Com a ação do hormônio ocorre aumento da atividade osteoclástica aumentando a reabsorção de cálcio ósseo, também atua na mobilização renal do cálcio, onde sua elevação pode comprometer o funcionamento adequado dos néfrons, levando a um quadro de poliúria e polidipsia decorrentes de nefropatias (CARDOSO, 2004b).

A alteração mais comumente encontrada é a hipercalcemia, que é mais evidente em cães com linfoma mediastinal, do que naqueles com o quadro multicêntrico, alimentar ou extranodal (NELSON; COUTO, 2006).

Pode ocorrer aumento de enzimas hepáticas, associado ao acometimento hepático da neoplasia, nesses casos o aumento da alanina aminotransferase (ALT) é a alteração mais específica da lesão hepatocelular. A retenção de bile associada ao quadro pode levar ao aumento da fosfatase alcalina (FA) e da gamaglutamiltransferase (GGT), a fosfatase também pode ser induzida por aumento da atividade osteoblástica, drogas como corticosteroides e fenobarbital e pela presença de neoplasias (TRALL, 2007).

A hiperproteinemia também relacionada a anormalidades paraneoplásicas ocorre em menor frequência, pode ser secundária a síntese de proteína monoclonal, podendo levar a um quadro de hiperviscosidade sanguínea. As gamopatias policlonais também podem ser observadas em alguns quadros (NELSON; COUTO 2006).

2.5. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Os achados radiográficos podem auxiliar o diagnóstico do linfoma em cães, as radiografias torácicas e abdominais podem contribuir no diagnóstico, com a presença de linfonodomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, efusões torácicas e ascite. (NELSON; COUTO, 2006).

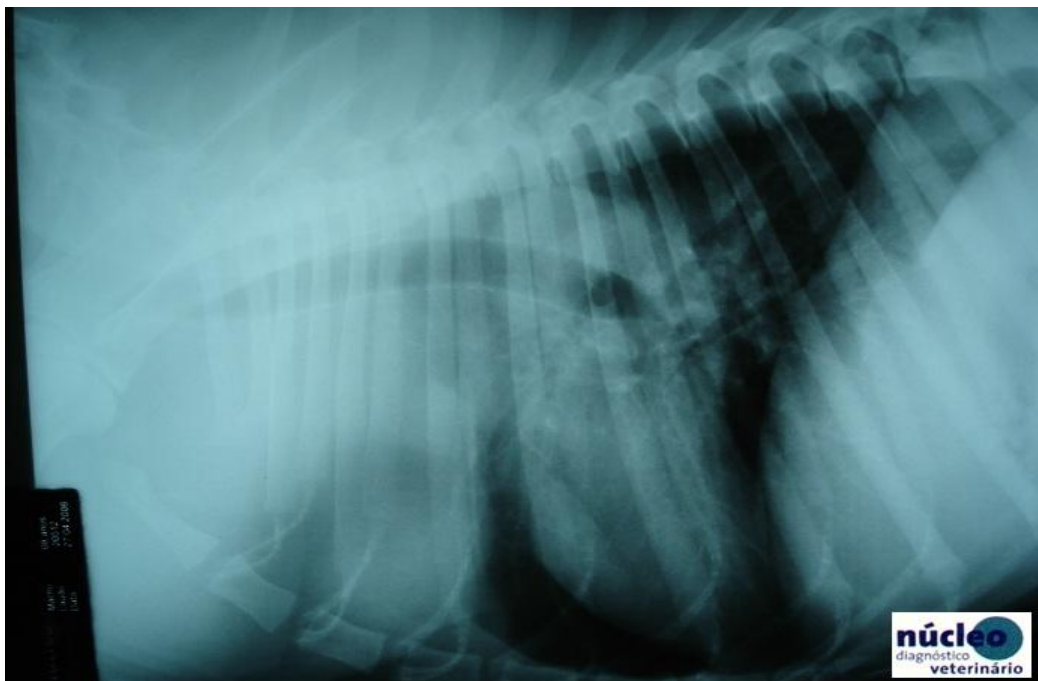
Animais que possuem a forma multicêntrica da doença podem ter alterações radiográficas na radiografia de tórax, como a presença de massas em coração, podendo essas estar difusamente infiltradas no miocárdio. Nos pulmões pode se apresentar na forma de áreas de aspecto nodular, porém pouco definidas e padrão alveolar irregular, e raramente na forma de lesão solitária. O diagnóstico radiográfico pode ser dificultado caso haja sobreposição da lesão (linfadenopatia) com a região hilar, mediastínica e esternal, que coincidentemente são as regiões onde há maiores indícios de infiltração neoplásica FIGHERA; SOUZA, BARROS, 2002).

A forma mediastínica da doença pode gerar sintomas, como o edema pulmonar, levando o clínico a buscar auxílio na radiologia. O edema pulmonar ocorre

pela compressão de grandes vasos pulmonares devido ao aumento dos linfonodos mediastínicos (CARDOSO, 2004b).

Dentre as principais alterações torácicas, podem ser citadas, a linfonodomegalia supraesternal, traqueobrônquica (Figura 3) e mediastinal cranial levando ao alargamento do mediastino e alargamento da silhueta tímica. Em parênquima pulmonar foi observado infiltrado pulmonar, também há relato de derrame pleural em alguns casos, levando a visualização de fissuras interlobares quando há pouca quantidade de líquido, em casos mais graves o derrame pode mascarar linfadenopatias, infiltrados pulmonares, alargamento de mediastino e de silhueta tímica (BLACKWOOD; SULLIVAN; LAWSON, 1997).

Figura 3 - Imagem radiográfica de tórax, projeção laterolateral direita onde nota-se o aumento de linfonodos traqueobrônquicos e opacificação da região cranial da cavidade torácica com desvio dorsal da traquéia.



Fonte: Núcleo Diagnóstico Veterinário – Arquivo

Em alguns casos pode haver a forma extranodal pulmonar do linfoma, as anormalidades radiográficas do mesmo podem variar, desde o normal, um padrão desestruturado leve à alteração intersticial e alveolar com presença de massas pulmonares. Devido à variedade de formas nas quais o linfoma pode aparecer nas radiografias, os mesmos devem sempre ser levados como diferencial nos infiltrados

pulmonares, principalmente em pacientes que já possuem histórico e diagnóstico prévio de linfoma multicêntrico e extranodal (GEYER et al. 2010).

A presença de doença articular degenerativa e espondilose ventral em diversas vértebras foi um achado frequente em estudos, o que reflete a idade da população afetada pelo linfoma (BLACKWOOD; SULLIVAN; LAWSON, 1997).

A radiografia abdominal demonstra como principais alterações o envolvimento hepático e esplênico, com aumento dos mesmos, assim como linfadenopatia generalizada e ascite, porém apenas cerca da metade dos caninos exibe alterações abdominais que possam ser observadas radiograficamente (PROENÇA, 2009).

O uso de radiografias contrastadas em trato gastrointestinal superior pode revelar alterações em alguns casos de linfoma alimentar, que incluem irregularidade da mucosa, defeitos no preenchimento luminal e espessamento de parede, sugerindo doença mural infiltrativa (NELSON; COUTO, 2006).

O uso da ultrassonografia em escala de cinza é de grande valia na avaliação de cães suspeitos de linfoma, tanto intra-abdominais como para pesquisa de alterações mediastinais, através do estudo é possível a avaliação da ecogenicidade e ecotextura de órgãos parenquimatosos no caso de possíveis infiltrações neoplásicas, assim como o aumento de suas dimensões (NELSON; COUTO, 2006).

Na ultrassonografia abdominal, podem ser citadas alterações como a hepatoesplenomegalia, ecotextura hepática grosseira, ascite (FRY et al. 2003), linfadenomegalia sublombar, mesentérica, hepática e esplênica, pontos hipocogênicos e irregulares em baço e heterogenicidade do parênquima hepático (PROENÇA, 2009).

A forma como as lesões hepáticas aparecem no linfoma são distintas, desde a presença de nódulos hipocogênicos até parênquima de padrão heterogêneo. Em avaliação esplênica, as alterações muitas vezes podem estar ligadas a regeneração ou hematopoiese extramedular, podendo levar a conclusões incorretas quanto ao diagnóstico suspeito, afinal os achados encontrados não são patognomônicos do linfoma (CRABTREE et al.2010).

Dentre os diferenciais para a hepatomegalia podem ser considerados: a congestão decorrente de insuficiência cardíaca, o hiperadrenocorticismismo, diabetes mellitus, outras neoplasias e metástases, lipidose, amiloidose, inflamações, hiperplasia e ingurgitação biliar (KEALY; MCALLISTER, 2005).

O linfoma pode elevar a ecogenicidade esplênica e apresentar áreas hipoecoicas focais (KEALY; MCALLISTER, 2005). O baço pode se mostrar aumentado com superfície irregular ou lisa, ecogenicidade normal ou diminuída e textura heterogênea ou grosseira com aspecto granular ou rendilhado do parênquima (TANNOUZ, 2004). Alguns autores citam o aspecto esplênico como de “favo de mel” ou “roído por traças” devido a presença de lesões hipoecoicas, focais ou multifocais (Figura 4). Também pode ser observado aumento de linfonodo esplênico hilar ou mesentéricos. A biópsia por agulha fina guiada por ultrassom pode auxiliar na conclusão do diagnóstico (NYLAND et al., 2004).

Figura 4 - Imagem ultrassonográfica esplênica com presença de lesões hipoecoicas multifocais (aspecto de “favo de mel”).



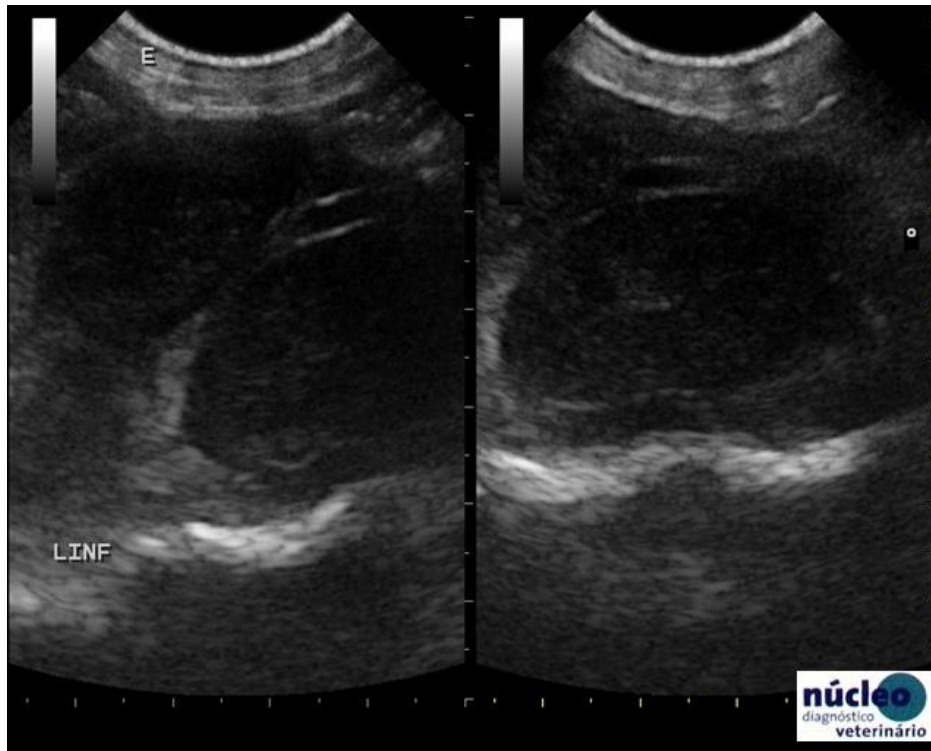
Fonte: Núcleo Diagnóstico Veterinário – Arquivo

Um achado pode ser o linfoma esplênico marginal, onde normalmente a avaliação ultrassonográfica é feita por outros motivos como dor ou aumento de volume abdominal decorrente da ruptura esplênica, já que essa forma do linfoma é assintomática, nota-se normalmente a presença de uma área hipoecoica focal (STEFANELLO et al., 2011).

Na avaliação dos linfonodos intra-abdominais notam-se diferentes padrões, como por exemplo heterogêneos ou uniformes (KINNS; MAI 2007) e aumentados em suas dimensões (Figura 6 e 7) (GARCIA; FROES; GUERIOS, 2012), já nos

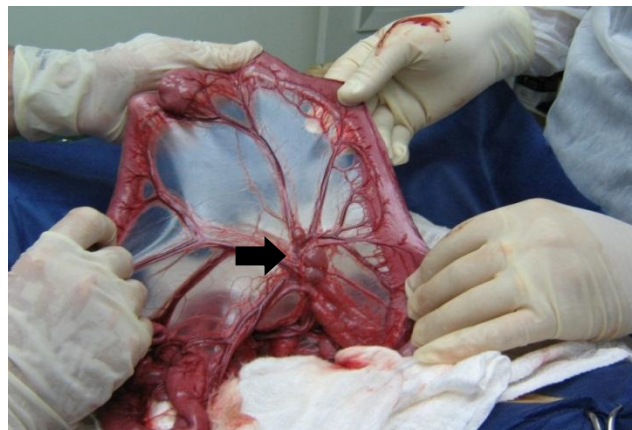
casos de remissão os mesmos podem se apresentar menores e mais alongados (SWARTE et al., 2011). A caracterização da neoplasia ocorre pela observação de diversas cadeias de linfonodos afetados, que ultrassonograficamente se apresentam como áreas cavitárias com reforço acústico posterior (Figura 5) (CARVALHO, 2004).

Figura 5 - Ultrassonográfica de linfonodos ilíacos mediais com aspecto homogêneo, e acentuadamente hipoecoicos.



Fonte: Núcleo Diagnóstico Veterinário – Arquivo

Figura 6 – Aumento de linfonodos mesentéricos (seta).



Fonte: SABADINE, 2009.

Figura 7 - Imagem ultrassonográfica de linfonodo íliaco medial direito homogêneo e hipoecoico.



Fonte: Núcleo Diagnóstico Veterinário – Arquivo

No caso do linfoma alimentar a observação de espessamento de parede e perda de estratificação de camadas gastrointestinais é comum, assim como aumento dos linfonodos adjacentes (GARCIA; FROES; GUERIOS, 2012), pode-se analisar também a motilidade regional já que o linfoma costuma se apresentar em extensos ou diversos segmentos intestinais, raramente causando obstrução mecânica (PENNINCK et al., 2003).

Outro tipo de avaliação que pode ser feita se refere ao estudo através do doppler vascular que pode apresentar valor adicional na determinação de características de malignidade vascular em linfonodos nos pacientes, como a presença de vasos aberrantes, vasos subcapsulares, e a perda da faixa central hiperecogênica (SALWEI; O'BRIEN; MATHESON, 2005).

Uso de tomografia computadorizada e ressonância magnética se fazem importantes no diagnóstico presuntivo do linfoma em sistema nervoso central (NELSON; COUTO, 2006). A ressonância magnética mostra que os achados de imagem em sistema nervoso em cães com linfoma são raros, podendo apresentar-se afetando estruturas tanto rostrotentoriais como caudotentoriais e medula espinhal. As lesões mostraram-se hiperintensas em T2 quando comparadas a substância branca, hipointensa em T1 e isointensas em FLAIR, a maior parte das

lesões apresentam meninges anormais em torno da lesão com efeito de massa evidente em todas elas, tais alterações são sugestivas do linfoma e não patognomônicas (PALUS et al., 2012).

2.6. DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO

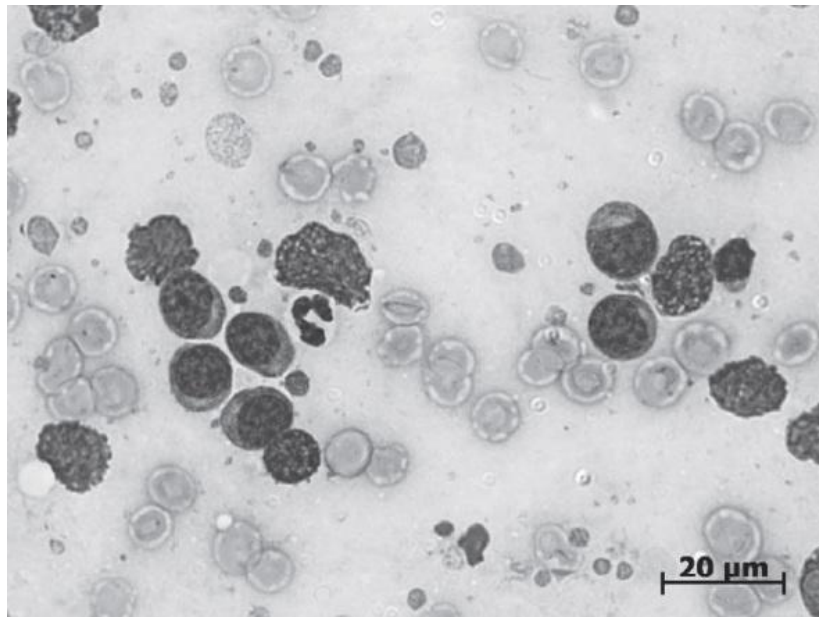
O diagnóstico definitivo do linfoma canino é feito através das características celulares do tumor, que podem ser identificadas por meio de citologia, histopatologia, imunocitoquímica ou imunohistoquímica e métodos moleculares (FLOOD-KNAPIK et al., 2012).

A citologia é um dos métodos mais utilizados para o diagnóstico da doença, já que é um método simples, rápido, que dispensa procedimento cirúrgico, de baixo custo e possui elevada chance de diagnóstico definitivo e diferenciação de processos infecciosos e reativos, além de causar desconforto mínimo no paciente permitindo diversas coletas, que se fazem necessárias nos casos inconclusivos e com suspeitas de recidiva da doença (Figura 8) (SUZANO et al., 2010).

Porém a classificação do linfoma só é possível através de estudo histopatológico que permite a avaliação de arquitetura tecidual do mesmo (CAPUA, 2009).

Em alguns casos a coleta é feita apenas com a agulha, e suaves movimentos de profundidade, utilizando-se da seringa somente para expelir o conteúdo da agulha na lâmina de vidro que será observada no microscópio, em outros a seringa é utilizada como vácuo para aumentar a quantidade de material coletado é feita então uma distribuição das células em uma fina camada com auxílio de outra lâmina, a mesma recebe então coloração específica para a observação das células no microscópio (PROENÇA, 2009).

Figura 8 - Imagem Microscópica de um Linfoma Centroblastico ou Linfoma de Grandes Células não Clivadas – corados por Giemsa em um aumento de 400X.



Fonte: SUZANO, 2010, p.50

Um fator importante após a coleta é a fixação do esfregaço celular, que caso não seja realizada pode vir a gerar artefatos, principalmente na região nuclear, em alguns casos há a necessidade de centrifugar a amostra para obter maior concentração celular, o que na maioria das vezes não é necessário devido à alta celularidade do esfregaço. Uma das colorações comuns é pelo método de Giemsa, que permite análise das características celulares, morfologia celular e nuclear, distribuição de cromatina e nucléolos (SUZANO et al., 2010).

A análise dos linfonodos é a forma mais comum de diagnóstico da forma multicêntrica da doença, onde a punção é realizada principalmente nos linfonodos palpáveis, diferenciando hiperplasias, processos reativos das neoplasias, sejam elas linfoides ou não (PROENÇA, 2009).

Quando são detectadas alterações nos órgãos internos através de ultrassonografia, o mesmo método pode auxiliar a punção guiada em abdômen e tórax (SUZANO et al., 2010), os linfonodos intra-abdominais e em mediastino constituem a maior parte das citologias guiadas. Além do ultrassom, a endoscopia também vem sendo utilizada (KWAN; GOTTLIEB, 2009).

A citologia também pode ser realizada em órgãos parenquimatosos como o baço e o fígado, para o estadiamento da doença. Nos casos nos quais os pacientes

apresentarem linfócitos neoplásicos na circulação sanguínea é recomendada a histopatologia para se confirmar a presença de células tumorais nesses órgãos (CRABTREE et al., 2010).

A punção de medula óssea é recomendada para correto estadiamento, e caso o paciente apresente sinais hematológicos como anemia, linfocitose, neutropenia ou trombocitopenia que podem estar relacionados ao envolvimento da medula óssea. A presença de células como pró-linfócitos e linfoblastos na circulação também pode ser uma indicação, diferenciando-se esse quadro de processos imunomediados, onde tais células também podem ser observadas (PROENÇA, 2009).

Em casos suspeitos de neoplasia em sistema nervoso central, a análise de líquido cefalorraquidiano é recomendada, onde a presença em grande número de células neoplásicas linfoides e elevação da concentração de proteína são indicativos da doença (NELSON; COUTO, 2010). A análise de efusões pleurais com presença de massas intratorácicas também podem ser realizadas de forma auxiliar (PROENÇA, 2009).

Em alguns casos a citologia pode dar dados que sejam inconclusivos, para tanto se faz uso da histopatologia onde a observação da arquitetura neoplásica, sua relação com tecidos adjacentes e diferenciação de tipos celulares tornam-se superiores a análise citológica (MAGALHÃES et al., 2001).

Os métodos mais utilizados para a coleta de material para a biópsia ou histopatológico são a biópsia por agulha ou “Tru-Cut”, por “punch”, incisional e excisional, o método a ser escolhido depende do órgão acometido, no caso de linfonodos a sua remoção cirúrgica e análise completa é o mais indicada, no caso de órgãos internos recomenda-se a biópsia cirúrgica. Em pacientes que possuem alto risco anestésico pode ser utilizado o método de “Tru-Cut” ou o método incisional guiado por ultrassom, a fim de minimizar o período de anestesia (PROENÇA, 2009).

No estudo histopatológico são analisados o tamanho das células, arquitetura e presença de mitoses atípicas. Quanto ao tamanho, o linfoma é classificado como de pequenas células quando os núcleos se apresentaram do tamanho do diâmetro de uma hemácia, intermediários quando até duas vezes o tamanho e grande quando maiores que duas vezes o tamanho dos glóbulos vermelhos (FLOOD-KNAPIK, et al. 2012).

A coloração mais comumente utilizada para a análise histopatológica é a Hematoxina-Eosina – HE. O estudo microscópico do tecido biopsiado é capaz de determinar o padrão neoplásico e até mesmo da classificação da neoplasia. (PROENÇA, 2009).

Nos casos em que a diferenciação do quadro neoplásico deve ser diferenciada de outra afecção, ou em que haja dúvida na análise, recomenda-se o uso de procedimentos mais específicos, tais quais como a imunocitoquímica ou imunohistoquímica e técnicas de diagnóstico molecular como PCR (NELSON; COUTO, 2006).

A imunofenotipagem pode ser obtida através de coleta citológica no caso da imunocitoquímica ou de biópsia no caso da imunohistoquímica, ambas com função de classificar o tipo celular do linfoma em questão com uso de anticorpos específicos, a classificação obtida é considerada um fator prognóstico para a doença. Técnicas como a quantificação de regiões de organizadores nucleares - AgNORs, com coloração de prata, marcadores tumorais e a reação em cadeia da polímeras – PCR também são opções, o uso de técnicas mais diferenciadas e com maior custo pode se fazer necessário quando o tumor é confundido com hiperplasia linfoide, quando o tumor ainda se encontra em estágio inicial ou quando houver dúvidas quanto a presença de linfócitos atípicos na circulação ou aspirado citológico (PROENÇA, 2009).

2.7. TRATAMENTO

O tratamento do linfoma consiste em três fases, a indução, manutenção e reindução ou resgate. A indução é o tratamento com uso de múltiplos quimioterápicos a fim de chegar à remissão completa do linfoma, que consiste no desaparecimento de todas as massas neoplásicas, após essa fase inicia-se a manutenção também com quimioterapia, no caso de recidiva dos sintomas após a manutenção inicia-se o protocolo de reindução ou resgate onde também se inclui a fase de intensificação que é a inclusão de uma droga diferente em caso da ausência de resposta á reindução (NELSON; COUTO, 2006).

A terapia de indução pode ser constituída de protocolos conhecidos como o COAP que é composto por ciclofosfamida, vincristina, citosina arabinosídeo e

prednisona (NELSON; COUTO, 2006), CHOP que inclui ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona e vincristina (REBHUN et al. 2008; DATERS et al. 2009) e o protocolo de Madison-Wisconsin composto por sulfato de vincristina e doxorrubicina (intravenosa), L-asparaginase (intramuscular), ciclofosfamida e prednisona (via oral) durante 25 semanas (CAPUA et al., 2011).

A resposta do protocolo CHOP chega a 90% de remissão e aumento da sobrevida em cerca de seis a doze meses. Os cães com linfoma de fenótipo celular T possuem um prognóstico ruim quando comparados aos de fenótipo células B. Um indicador desse mal prognóstico é a hipercalcemia que está presente nos linfomas de células T, servindo como um indicador para cães com linfoma multicêntrico (BRODSKY et al., 2009).

Estudos mostram que a resposta ao tratamento de Madison-Wisconsin pode chegar a 84% de remissão e cerca 51% de animais com sobrevida maior que um ano (CAPUA, et al., 2011).

A terapia de manutenção pode ser constituída de drogas como Clorambucil, metotrexato e prednisona, enquanto a reindução é composta pela indução mais o uso de drogas intensificadoras como a L-Asparaginase (NELSON; COUTO, 2006).

Estudos mostram que a presença de sinais clínicos, subestágios b, pode ser considerado um fator prognóstico ruim quanto à sobrevivência (BASKIN; COUTO; WITTUM, 2000).

Contudo o tratamento leva a taxas de remissão em cães de aproximadamente 80 a 90% dos casos, sendo que 20 a 30% dos cães continuam vivos após dois anos do diagnóstico. A sobrevida sem tratamento é de cerca de 4 a 8 semanas (NELSON; COUTO, 2006).

Exames físicos de rotina, hemograma, contagem de leucócitos devido à mielossupressão causada por alguns quimioterápicos são importantes no acompanhamento do paciente, outros fatores que devem ser acompanhados pelo proprietário durante a quimioterapia são a temperatura retal, pois a pirexia pode estar associada neutropenia e sepse, o tamanho dos linfonodos palpáveis e possíveis efeitos adversos como alterações gastrointestinais como êmese, anorexia e diarreia (NELSON; COUTO, 2006).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados os dados clínicos coletados através de análise retrospectiva de prontuários pertencentes a 17 cães atendidos no Hospital Veterinário Universitário da Universidade de Santo Amaro – UNISA no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2010.

Inicialmente na primeira coleta de dados o número de animais em estudo foi de 40, porém fatores como a espécie felina, dados incompletos nas fichas, diagnóstico diferencial confirmado e ausência de diagnóstico definitivo do linfoma determinaram a eliminação de 23 animais do estudo.

Os dados coletados foram, a identificação da ficha, raça, idade, sexo, dados clínicos de todos os animais, e os resultados dos exames de imagem e laboratoriais quando realizados. Os animais foram classificados anatomicamente e classificados em estágio e subestágio conforme classificação da OMS (CAPUA, 2009).

O diagnóstico do linfoma foi confirmado em todos os animais do presente estudo através dos métodos de citologia ou histologia. No caso da citologia o material foi coletado através do método de punção aspirativa por agulha fina e o material foi abrigado em lâmina de vidro para a confecção do esfregaço, posteriormente seco, fixado e corado para devida avaliação microscópica.

Os animais submetidos à biópsia cirúrgica tiveram fragmento conservado em formalina neutra tamponada a 10% onde foram encaminhados para o setor de patologia veterinária e fragmentados para a junção a parafina, corte microscópico e corados pelo método de Hematoxina-eosina – HE, e posteriormente analisados em microscopia óptica.

A maior parte dos animais do estudo passou por avaliação ultrassonográfica e radiográfica, assim como exames laboratoriais de hemograma e avaliação de bioquímica sérica antes do início do tratamento quimioterápico com o protocolo CHOP.

A avaliação radiográfica foi feita por meio de radiografia de filme, com uso do aparelho da marca Raycenter. Os exames radiográficos que não haviam sido retirados pelos proprietários foram reavaliados. Os exames ultrassonográficos foram realizados com o aparelho marca GE modelo logiq 100.

A análise da bioquímica sérica foi realizada por metodologia semiautomática com o aparelho Bioplus.

4. RESULTADOS

Os 17 animais do estudo apresentaram algum dos sintomas inespecíficos da doença como o emagrecimento progressivo, aumento dos linfonodos palpáveis ou episódios de anorexia.

Dos animais, 13 passaram por avaliação ultrassonográfica e 12 por avaliação radiográfica, e em todos (17) foram realizados os exames laboratoriais de hemograma e avaliação de bioquímica sérica antes de iniciarem o tratamento quimioterápico com o protocolo CHOP.

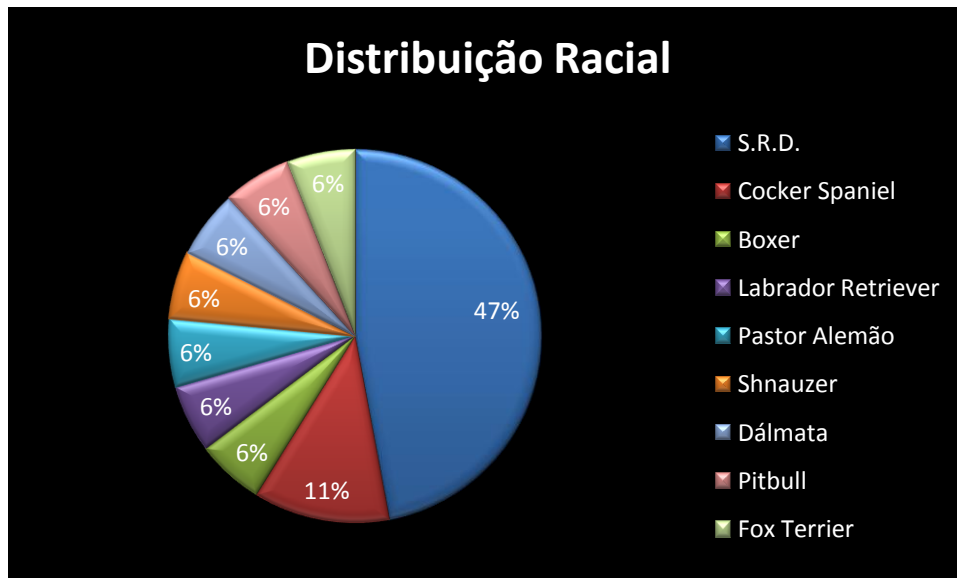
A tabela 1 apresenta os dados dos animais em estudo, como idade em anos, sexo, raça, estágio clínico, forma anatômica e método utilizado para o diagnóstico definitivo.

Tabela 1 – Dados dos animais do estudo.

Animal	Idade	Sexo	Raça	Estádio Clínico	Forma Anatômica	Diagnóstico
1	12	Macho	SRD	IV	Multicêntrico	Citologia
2	9	Fêmea	SRD	IV	Multicêntrico	Citologia
3	14	Macho	Cocker Spaniel	IV	Multicêntrico	Citologia
4	8	Fêmea	Boxer	-	Extranodal - Cutâneo	Histopatológico
5	13	Fêmea	SRD	IV	Multicêntrico	Citologia
6	14	Fêmea	Labrador Retriever	-	Multicêntrico	Citologia
7	12	Fêmea	SRD	IV	Extranodal - Cutâneo	Histopatológico
8	4	Macho	SRD	III	Multicêntrico	Citologia
9	2	Macho	SRD	IV	Multicêntrico	Citologia
10	10	Macho	Pastor Alemão	IV	Multicêntrico	Citologia
11	10	Fêmea	Schnauzer	IV	Multicêntrico	Histopatológico
12	3	Macho	Dálmata	IV	Multicêntrico	Citologia
13	3	Fêmea	Cocker Spaniel	IV	Multicêntrico	Citologia
14	8	Macho	SRD	IV	Multicêntrico	Histopatológico
15	8	Macho	Pitbull	IV	Multicêntrico	Citologia
16	9	Fêmea	SRD	IV	Multicêntrico	Citologia
17	15	Fêmea	Fox Terrier	III	Multicêntrico	Citologia

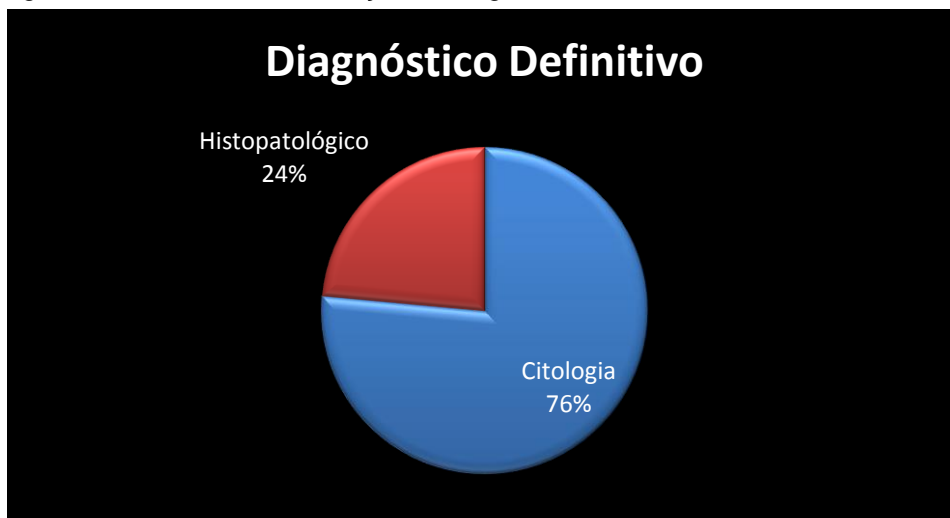
A maior incidência racial foi de animais sem raça definidas (SRD) com oito representantes no estudo, seguida de animais da raça Cocker Spaniel com dois representantes, as demais raças presentes no estudo tiveram apenas um representante de cada (Figura 9).

Figura 9 - Gráfico representando a distribuição racial no estudo.



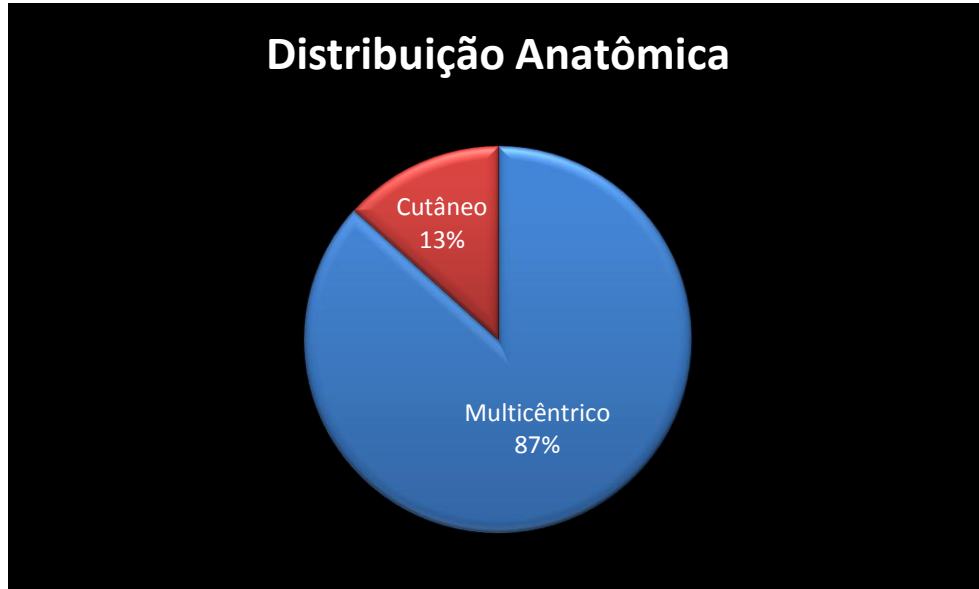
A idade dos animais variou entre 2 e 15 anos, com média de 9 anos de idade. O diagnóstico definitivo utilizado em 76% dos casos foi a citologia, nos outros 24% o método utilizado foi o estudo histopatológico (Figura 10). Dos 2 linfomas cutâneos diagnosticados um apresentava-se na forma de não epiteliotrópico e outro não foi possível a classificação pela histopatologia.

Figura 10 – Gráfico de distribuição do diagnóstico definitivo dos animais do estudo.



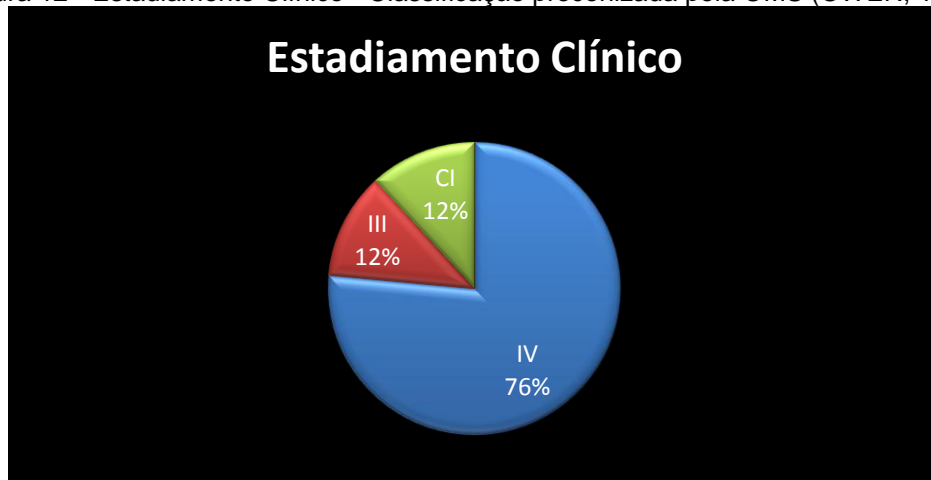
Os animais foram classificados por forma anatômica do linfoma, onde 88% dos casos tinham a forma multicêntrica e 12% a forma extranodal cutânea, como representado na figura 11.

Figura11 – Gráfico representando a distribuição Anatômica do Linfoma nos cães em estudo.



Os animais foram estadiados clinicamente como observado na figura 12, onde 87% se encontrava no estágio IV da doença, 12% no estágio III, nos outros 12% a classificação foi impossibilitada devido a não continuidade nos exames laboratoriais e de imagem por parte dos proprietários (CI), todos os animais se encontravam no subestágio clínico B, pois já apresentavam sintomas mesmo que inespecíficos.

Figura 12 - Estadiamento Clínico - Classificação preconizada pela OMS (OWEN, 1980).



Dos 17 animais 9 não deram continuidade ao tratamento, os outros 8 iniciaram o tratamento quimioterápico como protocolo CHOP, após exames de sangue, e de imagem. Dos 8 tratados apenas 2 ainda dão continuidade ao tratamento até a presente data, 4 desistiram no meio do tratamento, 1 optou por eutanásia após 2 anos e 5 meses de tratamento, e outro animal veio a óbito após 3 meses de tratamento.

Os 4 animais que desistiram do tratamento fizeram apenas 1 mês de quimioterapia.

A avaliação radiográfica indicou poucas alterações indicativas do linfoma (Tabela 2). Alterações como a hepatomegalia, esplenomegalia e linfonodomegalia foram pouco frequentes nos animais já sabidamente diagnosticados com linfoma.

Dos animais do estudo 12 passaram por avaliação radiográfica, os resultados obtidos (Figura 13) mostram que o aumento da silhueta hepática foi notório em apenas 25% dos casos, a esplenomegalia e linfonodomegalia torácica foram visualizada em apenas 8% dos exames, e a cardiomegalia em 17%.

Nenhum dos animais do estudo apresentou alterações radiográficas em campos pulmonares e presença de efusões torácicas. Um achado frequente foram as alterações em coluna tais como espondiloses ventrais e diminuição de espaços articulares porém essas não associadas a doença em estudo, mas demonstram a idade dos animais acometidos.

Figura 13 – Gráficos representando a avaliação radiográfica inicial

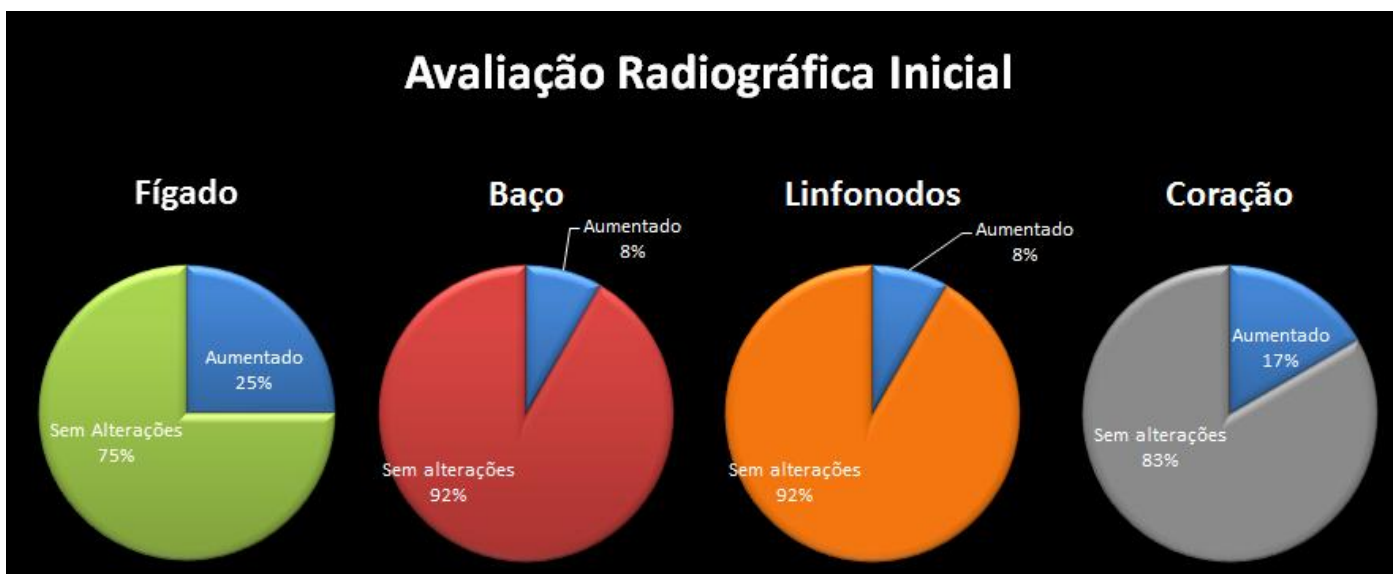
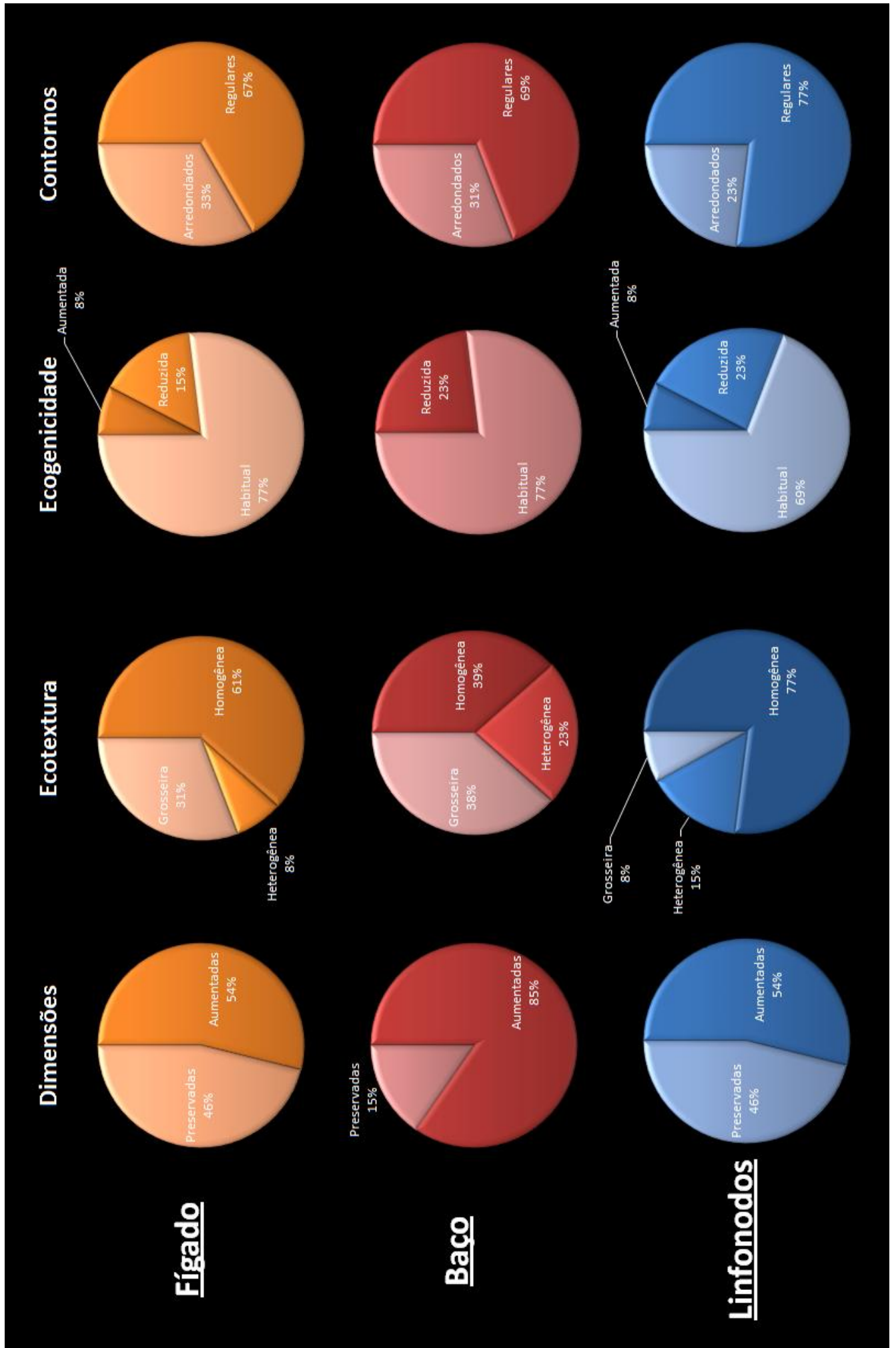


Tabela 2 – Aspectos radiográficos torácicos iniciais

Aspectos Radiográficos Torácicos Iniciais												
Avaliação	Fígado			Baço			Linfonodos			Silhueta cardíaca		
	Aumentado	Diminuído	Sem Alterações	Aumentado	Diminuído	Sem Alterações	Aumentado	Sem alterações	Aumentada	Sem Alterações		
1			X			X					X	
2			X			X					X	
3			X			X		X			X	
4	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	
5			X			X			X			
6	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	
7			X			X					X	
8	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	
9			X			X					X	
10	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	
11	X					X					X	
12			X			X					X	
13	X			X							X	
14	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	
15			X			X					X	
16	X					X					X	
17			X			X			X			

Figura 14 – Representação gráfica as alterações ultrassonográficas dos animais do estudo.



Passaram por avaliação ultrassonográfica abdominal 13 animais do estudo, esta avaliação permitiu a visualização de mais alterações que a radiografia comum, como pode ser observado na tabela 3.

A ultrassonografia permitiu avaliar não somente as dimensões dos órgãos avaliados como sua ecotextura, ecogenicidade e contornos (Figura 14).

Em comparação ao estudo radiográfico, à ultrassonografia observou com maior incidência a hepatomegalia em 54% e esplenomegalia em 85%, o aumento de linfonodos abdominais também foi notado em 54% dos animais do estudo, nenhum animal apresentou diminuição das dimensões dos órgãos citados.

Na avaliação hepática, a ecotextura predominante foi homogênea em 61% dos animais, seguida de 31% com ecotextura grosseira e 8% heterogênea. Na análise de ecogenicidade hepática 77% dos casos tinham ecogenicidade mantida, 15% reduzida e 8% aumentada. Os contornos hepáticos se mostraram regulares em 67% dos casos, 35% apresentavam contornos arredondados, nenhum animal apresentou contornos irregulares na avaliação ultrassonográfica. Um animal apresentou formações nodulares em parênquima hepático.

A avaliação esplênica demonstrou ecotextura homogênea em 39% dos casos, 38% apresentaram aspecto grosseiro e 23% heterogêneo. A ecogenicidade habitual representou 77% dos casos, em 23% se encontrava reduzida e não houveram animais com ecogenicidade esplênica aumentada. Em 69% dos casos os contornos estavam regulares e em 31% arredondados, nenhum dos animais apresentou irregularidade de contornos. Dois animais apresentaram formações nodulares esplênicas.

Os linfonodos abdominais apresentaram ecotextura homogênea em 77% dos casos, heterogênea em 15% e grosseira em 8%. A ecogenicidade habitual foi notória em 69%, 23% apresentavam-se com ecogenicidade reduzida e 8% aumentada. Em 77% dos casos os contornos eram regulares e em 23% arredondados, nenhum animal apresentou linfonodos de contornos irregulares. Apenas um dos animais apresentou líquido livre na cavidade abdominal.

Tabela 3 – Aspectos ultrassonográficos iniciais

Aspectos Ultrassonográficos Abdominais Iniciais												
Avaliação	Dimensões			Ecotextura			Ecogenicidade			Contornos		
	Aumentadas	Diminuídas	Preservadas	Homogênea	Heterogênea	Grosseira	Aumentada	Reduzida	Habitual	Regulares	Irregulares	Arredondados
Fígado	7	0	6	8	1	4	1	2	10	12	0	1
Baço	11	0	2	5	3	5	0	3	10	9	0	4
Linfonodos	7	0	6	10	2	1	1	3	9	10	0	3

Tabela 4 – Análise comparativa entre aspecto e função hepática

Animal	Ultrassonografia Hepática		Enzimas Hepáticas	
	Alterada	Sem Alterações	ALT	FA
1	x		31,4	129,6
2	x		49	522,4
3	x		52,3	345,6
11	x		26	55
13	x		25	273
14		x	31,4	51,8
16	x		110	224,6

Os aspectos ultrassonográficos hepáticos foram comparados aos resultados laboratoriais de exames bioquímicos que avaliaram as enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) em 7 animais do estudo, como está demonstrado na tabela 4.

Como notado os aspectos alterados com relação a dimensões, ecotextura, ecogenicidade e contornos na ultrassonografia aliados as enzimas hepáticas mostraram características de lesão hepatocelular em apenas um dos casos onde a ALT se encontrava aumentada (animal 16) representando 14%, o aumento da fosfatase alcalina pode estar envolvido com quadro de colestase, ação osteoclástica óssea e outras alterações inespecíficas, este apareceu em 71% dos animais.

Nenhum dos animais apresentou alterações bioquímicas com relação ao cálcio e proteína séricos.

5. DISCUSSÃO

Os cães sem raça definida foram maioria nesse estudo em confirmação aos estudos de Moreno e Bracanense (2007), outras raças citadas que apresentam predileção racial também tiveram incidência como o boxer e o pastor alemão, as demais raças eram todas de médio ou grande porte, provavelmente a alta incidência de cães sem raça definida se deva a composição de cães atendidos na região do hospital veterinário.

A média da faixa etária dos animais atendidos com linfoma confirma dos estudos apresentados por Nelson e Couto (2006) e por Cápua (2009), que estabelece cães entre 6 e 12 anos de idade, a média do estudo foi de 9 anos, embora alguns animais apresentassem idade inferior a 6 anos, como o cão mais jovem do estudo que apresentava 2 anos.

A maior prevalência no estudo foi de fêmeas 53%, o que não aponta grandes diferenças estatísticas em relação aos machos 47%, o que demonstra a veracidade de que segundo a maior parte dos autores não há predisposição sexual no linfoma canino (CUNHA et al., 2011; CARDOSO et al., 2003).

A maior parte dos animais apresentou a forma anatômica multicêntrica do linfoma, confirmando os estudos desta ser a forma mais comumente encontrada em cães, porém segundo Cápua (2009) a segunda forma mais comum seria a mediastinal e não a extranodal cutânea como ocorreu.

O diagnóstico da doença ocorreu em 76% dos casos por exame citológico o que demonstra a praticidade e facilidade descrita por Suzano et al. (2010), o alto índice de escolha do exame também pode estar associado ao baixo custo em relação ao exame histopatológico.

O estadiamento da doença é importante como prognóstico da doença, 87% dos animais estavam no estágio IV, onde há acometimento esplênico e hepático pela neoplasia, porém este alto índice de animais no índice IV pode ser devido a não realização de punção de medula óssea (PROENÇA, 2009), portanto não classificação desses animais no estágio V, o alto índice de animais nos estágios mais avançados da doença pode estar associado a procura tardia dos proprietários pela assistência médico veterinária ou pela difícil visualização dos sinais iniciais da doença.

O número baixo de animais tratados pode ser explicado pela resistência dos proprietários à quimioterapia e aos altos custos do tratamento, principalmente há longo prazo.

Conforme estudos de Nelson e Couto (2006), 20 a 30% dos cães tratados sobrevivem por mais de 2 anos, neste estudo dos 4 cães que deram continuidade ao tratamento 75% viveram por mais de 2 anos, apenas um dos animais viveu menos, esse veio a óbito com 3 meses de tratamento.

Nos exames radiográficos foram encontradas poucas alterações com relação a doença, a hepatomegalia em 25%, esplenomegalia e linfonomegalia em 8% dos casos. A ultrassonografia mostrou maior sensibilidade às alterações nos órgãos, já que a hepatomegalia foi um achado em 54% dos casos e a esplenomegalia em 85%. O diagnóstico por imagem pode colaborar de forma valiosa com indícios que auxiliam no diagnóstico definitivo da doença.

Alterações de ecogenicidade, ecotextura e contornos também foram achados dos exames ultrassonográficos.

Em análise comparativa entre alterações ultrassonográficas hepáticas e aumento de enzimas hepáticas apenas em 14% dos animais, no caso deste estudo representado por apenas 1 animal, apresentaram alteração na ALT, que é considerada a enzima específica de lesão hepatocelular. O aumento da fosfatase alcalina foi mais frequente presente em 71% dos casos, porém a fosfatase não é uma enzima hepato específica, podendo este aumento ocorrer em decorrência não somente da colestase e sim de outras alterações como crescimento ósseo, induzida por fármacos como corticoides e fenobarbital (THRALL, 2007).

6. CONCLUSÃO

Os resultados mostram a importância do diagnóstico precoce do linfoma nos cães e como os exames laboratoriais e de imagem associados podem auxiliar o mesmo.

Os achados deste estudo confirmam os descritos na literatura que afirmam que a doença pode afetar diversas raças com maior prevalência por cães de médio e grande porte, a não predileção sexual, maior índice de cães entre 6 e 12 anos. Permite também concluir que a forma mais comum do linfoma é a multicêntrica, em suas fases mais tardias.

Demonstra-se a importância de estudos quanto ao diagnóstico precoce da doença, afim de auxiliar o tratamento dos pacientes e aumento de sua sobrevivência.

7. REFERÊNCIAS

ARESPACOCCHAGA, A. G. Have we reached a turning point in the diagnosis and treatment of canine lymphoma?, **The veterinary journal**, v. 188, p. 05-06, 211.

AVERY, A. C.; AVERY, P. R. Determining the Significance of Persistent Lymphocytosis, **Veterinary clinics small animal practice**, v. 37, p. 267-282, 2007.

BASKIN, C. R.; COUTO, C. G.; WITTUM, T. E. Factors Influencing First Remission and Survival in 145 Dogs With Lymphoma: A Retrospective Study, **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 36, p. 404-409, set./out. 2000.

BERLATO, D. et al. Radiotherapy in the management of localized mucocutaneous oral lymphoma in dogs: 14 cases, **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 10, n. 01, p. 16-23, mar. 2012.

BIENZLE, D.; VERNAU, W. The Diagnostic Assessment of Canine Lymphoma: Implications for Treatment, **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 31, n. 01, p. 21-39, mar. 2011.

BLACKWOOD, L.; SULLIVAN, M.; LAWSON, H. Radiographic abnormalities in canine multicentric lymphoma: A review of 84 cases, **Journal of Small Animal Practice**, v. 38, p. 62-69, 1997.

BRODSKY, E. M. et al. Asparaginase and MOPP Treatment of Dogs with Lymphoma, **Jornal Veterinary Intern Medicine**, v. 23, p. 578-584, 2009.

CÁPUA, M. L. B. **Tratamento do linfoma canino com poliquimioterapia seguida ou não de transplante autólogo de medula óssea**. 2009, 111 f. Dissertação (Doutorado em Clínica Médica Veterinária) Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual de São Paulo, Jaboticabal - SP, 2009.

CÁPUA, M. L. B. et al. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. **Ciência Rural**, n. 7, p. 1245-1251, mai./jun. 2011.

CARDOSO, M. J. L. et al. Linfoma Canino – Achados Clínico-patológicos. **Archives of Veterinary Science**, v.9, n.2, p.25-29, fev./jul. 2004.

CARDOSO, M. J. L. et al. Linfoma canino: revisão de 54 casos. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v.19, n.3, p.131-142, set./dez. 2003.

CARDOSO, M. J. L. et al. Sinais clínicos do linfoma canino. **Archives of Veterinary Science**, V. 9, n.2, p. 19-24, 2004.

CARVALHO, C. F. Avaliação de linfonodos, In: CARVALHO, C. F. **Ultra-sonografia em Pequenos Animais**, São Paulo: Roca, 2004, p. 175-179.

CRABTREE, A. C. et al. Diagnostic accuracy of gray-scale ultrasonography for the detection of hepatic and splenic lymphoma in dogs, **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 51, n. 6, p. 661-664, 2010.

CUNHA, F. M. et al. Linfoma multicêntrico em *Canis familiaris* (cão doméstico): estudo retrospectivo de 60 casos, entre agosto de 2009 e dezembro de 2010, no Município de São Paulo-SP, **Jornal Health Science Institute**, v. 29, n.4, p. 209-301, 2011.

DATERS, A. T. et al. Evaluation of a multidrug chemotherapy protocol with mitoxantrone based maintenance (CHOP-MA) for the treatment of canine lymphoma, **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 8, n. 01, p. 11-22, mar. 2010.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; BARROS, C. S. L. Linfossarcoma em cães, **Ciência Rural**, Santa Maria, v.32, n.5, p.895-899, 2002.

FLOOD-KNAPIK, K. E. et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical characterization of canine indolent lymphoma, **Veterinary and Comparative Oncology**, vol. 10, n. 4, p. 01-15, fev. 2012.

FLORY, A. B. et al. Stage Migration in Dogs with Lymphoma, **Jornal Veterinary Intern Medicine**, v. 21, p. 1041–1047, 2007.

FRY, M. M. et al. Hepatosplenic Lymphoma in a Dog, **Veterinary Pathology**, v. 40, p. 556–562, 2003.

GARCIA, D. A. A.; FROES, T. R.; GUERIOS, S. D. Ultrassonografia abdominal pré-operatória em cães e gatos com suspeita de tumores abdominais, **Ciência Rural**, Santa Maria, v.42, n.1, p. 105-111, jan. 2012.

GEYER, N. E. et al. Radiographic appearance of confirmed pulmonary lymphoma in cats and dogs, **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 51, n. 4, p. 386-390, 2010.

KEALY, J. K.; McALLISTER, H. O abdome. In: KEALY, J. K.; McALLISTER, H. **Radiologia e ultra-sonografia do cão e do gato**. 3.ed. São Paulo: Manole, 2005, p.31-42.

KINNS, J.; MAI, W. Association between malignancy and sonographic heterogeneity in canine and feline abdominal lymph nodes, **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 48, n. 6, p. 565-569, 2007.

KWAN, V.; GOTTLIEB, D. Endoscopic ultrasound-fine needle aspiration for the diagnosis of lymphoma: Are we there yet?, **Jornal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 24, p. 1826-1833, 2009.

MILLER, A.G. et al. Anemia Is Associated with Decreased Survival Time in Dogs with Lymphoma, **Jornal Veterinary Intern Medicine**, v. 23, p. 116-122, 2009.

MORENO, K.; BRACARENSE, A. P. F. R. L. Estudo retrospectivo de linfoma canino no período de 1990 - 2004 na região norte do Paraná, **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 44, suplemento, p. 46-52, 2007.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G.; Linfoma em cães e gatos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 1087-1091.

NYLAND, T. G. et al. Fígado. In: NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Ultra-som diagnóstico em pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2004. p. 95-127.

OCARINO, N. M. et al. Linfoma ósseo em cão, **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, n.1, p.140-142, 2005.

OWEN, L. N. TNM classification of tumours in domestic animals. **Geneve: World Health Organization**. p.16-20, 1980.

PALUS, V. et al. MRI Features of CNS lymphoma in dogs and cats, **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 53, n. 1, p. 44-49, 2012.

PARREIRA, M. I.; KEGLEVICH, E. As neoplasias em cães, **Enciclopédia Bisofera**, n. 1, p. 01-32, 2005.

PENNINCK, D. et al. Diagnostic value of ultrasonography in differentiating enteritis from intestinal neoplasia in dogs, **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 44, n. 5, p. 570-575, 2003.

PROENÇA, A. R. S. G. **Linfoma maligno multicêntrico canino**. 2009, 99 f. Dissertação (Mestrado Medicina Veterinária) Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, , Lisboa, 2009.

REBHUN, R. B. et al. CHOP chemotherapy for the treatment of canine multicentric T-cell lymphoma, **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 9, n. 1, p. 38-44, mar. 2008.

SALWEI, R. M.; O'BRIEN, R.T.; MATHESON, J. S. Characterization of lymphomatous lymph nodes in dogs using contrast harmonic and Power Doppler ultrasound, **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 46, n. 5, p. 411-416, set./out. 2005.

STEFANELLO, D. et al. Splenic marginal zone lymphoma in 5 dogs (2001-2008), **Jornal Veterinary Intern Medicine**, v. 25, n. 1, p. 90-93, jan./fev. 2011.

SUZANO, S. M. C. et al. Classificação citológica dos linfomas caninos, **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 1, p. 47-54, 2010.

SWARTE M. et al. Comparison of sonographic features of benign and neoplastic deep lymph nodes in dogs, **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 52, n. 4, p. 451-456, jul./ago 2011.

TANNOUZ, V. G. S. Baço. In: CARVALHO C. F. (Ed.). **Ultra-sonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004. p.85-9.

THRALL, M. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária** 1 ed. São Paulo: Roca, p. 335-354, 2007.