LINFOMA CANINO E FELINO: REVISÃO DE 21 CASOS DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO WORKING FORMULATION OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

MICHELE BERSELLI[1]; CLARISSA CAETANO DE CASTRO[2]; LUÍSA MARIANO CERQUEIRA DA SILVA[2]; CRISTINA GEVEHR FERNANDES[3]

[1] Universidade Federal de Pelotas – michele.berselli@gmail,com
[2]Universidade Federal de Pelotas – clarissac.decastro@gmail.com
[2]Universidade Federal de Pelotas – luisamarianovet@yahoo.com.br
[3]Universidade Federal de Pelotas – crisgevf@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os linfomas são os neoplasmas linfóides mais comuns em cães e gatos, e em cães não tem ainda uma etiologia determinada (VEZZALI et al. 2010; FIGHEIRA et al. 2002), no entanto, aproximadamente 70% dos gatos com linfoma são positivos para o vírus da leucemia felina (FeLV) podendo estar associado também ao vírus da imunodefociência felina (FIV) (COUTO, 2001; BEATTY, 2014). Os linfomas representam aproximadamente 10% de todas as neoplasias malignas e cerca de 80% de todos os tumores hematopoiéticos em cães, enquanto que na espécie felina cerca de um terço dos tumores são linfomas (VALLI et al. 2017; ARGYLE et al. 2016; COLLETTE et al. 2016; ZANDVLIET, 2016).

Os linfomas podem ser caracterizados pela sua distribuição anatômica no corpo, pela distribuição histológica dentro dos órgãos hemolinfáticos, pela morfologia das células, imunofenotipos, citopenias e, quando conhecido, seu comportamento biológico e características moleculares (VALLI et al. 2017). A maioria das propostas de classificação foram adaptadas de esquemas humanos, e baseiam-se na morfologia celular e no fenótipo (KIUPEL et al. 1999; PANZIERA et al. 2016; SAYAG et al. 2017) como as classificações de Rappaport, de Kiel, de Lukes and Collins, Working Formulation (WF) of non-hodgkin's lymphomas e Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) e são considerados bons parâmetros para a escolha do tratamento e o tempo de sobrevida (SAYAG et al. 2017; PANZIERA et al. 2016). No Brasil, a classificação utilizada pela maioria dos patologistas veterinários baseia-se nas WF e Kiel (PANZIERA et al. 2016).

O sistema de classificação WF é utilizado como uma forma de agrupar outros esquemas na tentativa de unificar as classificações européias e norte-americanas, como os sistemas de Kiel, de Rappaport, de Lukes-Collins e de REAL, com isso facilita as comparações clínicas dos linfomas e a escolha terapêutica (ARESPACOCHAGA et al. 2007; PANZIERA et al. 2016). Ainda, este sistema introduziu uma subdivisão de linfomas não-hodgkins em baixo grau, intermediário e de alto grau, e ainda classifica os linfomas de acordo com o padrão de distribuição, o tamanho das células neoplásicas, a forma do núcleo e o índice mitótico (PARODI, 2001).

Este trabalho teve por objetivo realizar um estudo retrospectivo dos linfomas caninos diagnosticados no Serviço de Oncologia Veterinária e Laboratório Regional de Diagnóstico da Universidade Federal de Pelotas (SOVET/LRD-UFPel) no período de 2010 a 2017 e, assim, realizar a avaliação morfológica destes neoplasmas segundo o sistema de classificação WF.

2. METODOLOGIA

Foram selecionados todos os casos de linfoma em cães e gatos, comprovados por exame histopatológico, encaminhados ao SOVET/LRD-UFPel entre os anos de 2010 a 2017. Para a realização do levantamento, foram considerados os diagnósticos constatados nos protocolos originais dos arquivos, separados de acordo com sua espécie, diagnóstico anatomopatológico e localização anatômica. As amostras tumorais foram classificadas histologicamente conforme a classificação WF (PARODI, 2001; MILITO et al. 2002) em: 1) Padrão de distribuição (folicular ou difuso); 2) Índice mitótico (baixo grau, alto grau ou grau intermediário); 3) As dimensão das células neoplásicas foram classificadas em pequenas, grandes ou mista de pequenas e grandes, comparando-se com o tamanho dos eritrócitos. Foram considerados de pequenas células quando a célula tumoral equivalia até o volume de 1,5 eritrócito, e de células grandes quando o volume era de 2 ou mais eritrócitos; 4) Formato do núcleo (clivado, não clivado ou misto de clivado e não clivado).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para este estudo foram avaliadas amostras de 21 animais, Destes, 38,1%(8/21) eram felinos e 61,9%(13/21) eram caninos. De acordo com a classificação anatômica das massas tumorais nos felinos, 62,5%(5/8) apresentaram a forma multicêntrica da doença, 25%(2/8) apresentaram a forma alimentar e 12,5%(1/8) nasal (forma mista). Dos caninos, 53,84%(7/13) apresentaram a forma multicêntrica da doença e 30,77%(4/13) a forma esplênica. Um caso se tratava de biópsia de linfonodo e um caso de linfonodo e pele (mista). A localização anatômica ainda é um importante fator prognóstico, sendo a forma multicêntrica a mais comum encontrada em caninos e felinos em nosso estudo, além disto, esta é a forma mais comum em cães seguido da alimentar. Nos felinos a forma alimentar é a mais comum (ARGYLE et al. 2016). O linfoma alimentar tem pior prognóstico em relação à forma multicêntrica (ARGYLE et al. 2016).

A classificação histológica das amostras, conforme a classificação WF, está demonstrada na tabela 1. Foram incluídos na tabela os casos de linfoma multicêntrico, onde não foi possível precisar o subtipo de linfoma pela morfologia celular e outras classificações.

Tabela 1: Classificação morfológica de 21 casos de linfoma em caninos e felinos no período de 2010-2017:

	Classificação Working Formulation	**Canino**	**Felino**
Baixo grau	Linfoma linfocítico de pequenas células	3 (23,07%)	2 (25%)
Grau intermediário	Linfoma maligno folicular (Predomínio de grandes células)	1 (7,69%)	-
	Linfoma difuso de grandes células	2 (15,38%)	3 (37,5%)
Alto grau	Linfoma de grandes células imunoblástico	2 (15,38%)	-
	Linfoma linfoblástico	3 (23,07%)	2 (25%)
Outros	Linfoma difuso monomórfico	-	1 (12,5%)
	Não classificados	2 (15,38%)	-
	Total	**13 (100%)**	**8 (100%)**

Os linfomas em caninos neste estudo foram basicamente difusos, de grandes células e de grau alto (Tabela 1), correspondendo aos resultados de outros estudos (ARESPACOCHAGA et al. 2007; VALLI et al. 2016; PANZIERA et

al. 2016). Os linfomas difusos de grandes células são comuns em cães, assim como os de grau intermediário a alto, tais como o imunoblástico, linfoblástico e difuso de pequenas células não clivadas e representam cerca de dois terços dos linfomas caninos (GREENLEE et al. 1990; ARESPACOCHAGA et al. 2007; PANZIERA et al. 2016). Linfomas mistos, ou seja, com proporção semelhante de pequenas e grandes células, não foram observados em ambas as espécies.

Os felinos por sua vez apresentaram linfomas difusos, de grandes células e grau intermediário (Tabela 1). Neste estudo, não foi possível estabelecer uma frequência numa população de apenas oito animais. Semelhante aos cães, os felinos possuem linfomas de grau predominantemente intermediário e alto (PANZIERA et al. 2016, VALLI et al. 2000). Os linfomas de alto grau mais frequentes respectivamente, em felinos são o linfoma imunoblástico, linfoma de pequenas células não clivado e o linfoma de grandes células clivado (VALLI et al. 2000). Sabe-se que os linfomas de células grandes em felinos são considerados clinicamente mais agressivos que o de células pequenas (KRICK et al. 2011).

Quanto ao padrão tecidual, no baço e nos linfonodos foi comum o padrão difuso em 73,68%(14/19) dos casos, onde os linfócitos neoplásicos substituíam quase que completamente a arquitetura dos linfonodos e do baço e variavelmente os demais órgãos acometidos, causando dissociação tecidual, independente da espécie. Houve apenas um caso de linfoma folicular em um cão, e o linfoma folicular não foi encontrado em felinos neste estudo.

Segundo PANZIERA et al. (2016) a maior prevalência de alguns tipos histológicos pode estar correlacionado com a etiologia dos linfomas, como pode ser observado em felinos e bovinos, que possuem etiologias virais estabelecidas no desenvolvimento desses tumores. Em felinos, o Felv aumenta em 60 vezes o risco dos gatos infectados desenvolverem linfomas de linhagem de células T, e o FIV em 5 a 6 vezes o desenvolvimento de linfomas de células B (LOUWERENS et al. 2005; BEATTY, 2014). Em cães não há etiologia definida (VEZZALI et al. 2010; FIGHEIRA et al. 2002).

Para caninos e felinos, a epidemiologia, localização anatômica, a etiologia, associado ao tipo histológico, permitem a classificação dos linfomas quando técnicas mais sofisticadas de diagnóstico não estão indisponíveis. A associação destes fatores em conjunto com o sistema de classificação WF permite estabelecer a conduta terapêutica.

4. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitem concluir que foram mais comuns os linfomas multicêntricos independente da espécie. Além disso, os linfomas difusos de grandes células, de núcleo não clivado e de grau intermediário a alto foram mais comuns em cães e gatos, não diferindo dos resultados encontrados na literatura. O sistema WF ainda é um sistema de classificação apropriado em pequenos animais, uma vez que pode ser utilizado quando métodos mais sofisticados de diagnóstico não estão disponíveis, e também para a escolha do tratamento quimioterápico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARESPACOCHAGA, A. G; SCHWENDENWEIN, I.; WEISSENBÖCK, H. Retrospective Study of 82 Cases of Canine Lymphoma in Austria based on the Working Formulation and Immunophenotyping. **Journal of comparative pathology**. Vol.136,186-192, 2007.

ARGYLE, D. J.; PECCEU, E. Canine and feline lymphoma: challenges and opportunities for creating a paradigm shift. **Veterinary and Comparative Oncology**, 14: 1–7, 2016.

BEATTY, J. Viral causes of feline lymphoma: Retroviruses and beyond. **The Veterinary Journal**. 2014.

COLLETTE, S. A; et al. Treatment of feline intermediate to high-grade lymphoma with a modified university of Wisconsin–Madison protocol: 119 cases (2004–2012). **Veterinary and Comparative Oncology**, 14, 136–146, 2016.

COUTO, C.G. What is new on feline lymphoma? **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 3, 171–176, 2001.

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.

GREENLEE, P. G.; et al. Lymphomas in dogs: a morphologic, immunologic, and clinical study. **Cancer,** 66:480-490, 1990.

KIUPEL, M.; TESKE, E.; BOSTOCK, D. Prognostic Factors for Treated Canine Malignant Lymphoma. **Veterinary Pathology,** 36:292–300, 1999.

KRICK, E. L.; et al. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. Dec;13(12):976-83. 2011.

LOUWERENS, M.; et al. Feline Lymphoma in the Post–Feline Leukemia Virus Era. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 19:329–335, 2005.

MILITO, C. B.; et al. Classificação dos linfomas não-Hodgkin: estudo morfológico e imunoistoquímico de 145 casos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 38(4), 315-324, 2002.

PANZIERA, W.; et al. Classification of 86 bovine lymphomas cases according to the Working Formulation (WF) of Non-Hodgkin's Lymphomas for Clinical Usage and The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 36(4), 263-271, 2016.

PARODI, A. L. Classification of malignant lymphoma in domestic animals: history and conceptual evolution. Eropean **European Journal of Veterinary Pathology**. 7:43-50, 2001.

SAYAG, D.; FOURNEL-FLEURY, C.; PONCE, F. Prognostic significance of morphotypes in canine lymphomas: A systematic review of literature. **Veterinary and Comparative Oncology.** Mar;16 (1):12-19, 2017.

VALLI, V. E.; BIENZLE, D.; MEUTEN D. J. Tumors of the Hemolymphatic System. In: **Tumors in Domestic Animals**. Meuten, Donald J. Tumors in domestic animals edited by Donald J. Meuten. Fifth edition; Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc., 2017.

VALLI, V. E.; et al. The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute Working Formulation. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**,12:295-306. 2000.

VEZZALI, E.; et al. Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. **Veterinary and Comparative Oncology**, 8: 38–49, 2010.

ZANDVLIET, M. Canine lymphoma: a review. **Veterinary Quarterly**. 36:2, 76-104, 2016.