

LINFOMA MULTICÊNTRICO DE CÉLULAS T COM METÁSTASES NO SNC EM UM EQUINO

FABIANO DA ROSA VENANCIO¹; THAIS MARTINS ENGELMANN²; MARTA SANTOS DE MORAES³; TEIFFNY DE CASTILHOS⁴; ANA LUCIA SCHILD⁵

¹Universidade Federal de Pelotas 1 – fabianodarosavenancio@gmail.com1

² Universidade Federal de Pelotas – engelmannthais@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – vetmartamoraes@yahoo.com.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – teiffnydecastilhos@gmail.com

⁵Laboratório Regional de Diagnóstico LRD/UFPEL – alschild@terra.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasias de origem hematopoiética e acometem todas as espécies domésticas (VALLI, 2016; VALLI, 2017). Em equinos a incidência de linfomas na população mundial está entre 1,3% e 2,8% de todas as neoplasias que acometem esta espécie (SANTOS et al. 2017). No Brasil, em um estudo de 15 anos em São Paulo a incidência foi de 4% (BACARRIN et al. 2011). Em estudo retrospectivo realizado no Rio Grande do Sul, em 34 anos, as neoplasias corresponderam a 19,2% dos diagnósticos (MARCOLONGO-PEREIRA et al. 2014) e os linfomas foram a sexta neoplasia mais frequente correspondendo a 2,14% desses diagnósticos na espécie (MARCOLONGO-PEREIRA et al. 2014). Por outro lado, neoplasias no SNC dos equinos são raras, tanto os de origem primária como as metastáticas (ADOLF et al. 2001; MARCOLONGO-PEREIRA et al. 2015).

A patogênese da doença nesta espécie é, ainda, desconhecida, mas sabe-se que não tem relação com infecções virais como ocorre em bovinos e felinos (FIGHERA & GRAÇA, 2016; KELLEY & MAHAFFEY, 1998; VALLI, 2016).

Nos equinos os linfomas são classificados em cinco tipos: cutâneo, alimentar, abdominal, esplênico e multicêntrico, os quais por formarem nodulações são denominados de linfomas sólidos (VALLI, 2017). O linfoma em equinos pode ocorrer, também, na forma leucêmica (leucemia linfocítica aguda ou crônica) quando as células neoplásicas são observadas na medula óssea, vasos linfáticos e sanguíneos, sem formarem nodulações em órgãos ou tecidos (VALLI, 2017).

Macroscopicamente caracterizam-se por massas brancacentas ou amareladas macias a elásticas e histologicamente pela proliferação de células redondas com padrões histológicos variados dependendo da origem celular.

Os objetivos deste trabalho foram relatar um caso de linfoma multicêntrico com metástase no SNC de um equino e determinar as características macroscópicas, histológicas e imuno-histoquímicas desta neoplasia nesta espécie animal.

2. METODOLOGIA

Foi realizada necropsia de um equino, macho da raça Crioula com histórico de dificuldade respiratória e alterações locomotoras. Na necropsia foram coletados e fixados em formalina 10% tamponada fragmentos de todos os nódulos neoplásicos observados, bem como fragmentos dos órgãos e o SNC. Posteriormente estes tecidos foram processados rotineiramente, emblocados em parafina, cortados em secções de 3 µm de espessura e corados com hematoxilina e eosina (HE), cortes selecionados das lesões foram submetidos a técnica de imuno-histoquímica (IHQ) utilizando-se os anticorpos CD3 e CD79α.

Para a realização da técnica de IHQ foram selecionados cortes dos blocos de parafina que foram cortados em secções de 3 µm de espessura em lâminas silanizadas. As lâminas foram desparafinizadas e a recuperação antigênica foi realizada com o sistema PT LINK DAKO na solução Envision Flex DAKO. A incubação dos anticorpos primários foi realizada em aparelho Autostainer Link 48 DAKO/Agilent. Os anticorpos utilizados foram CD3 polyclonal rabbit e CD79α clone JCB117, ambos da marca DAKO. O sistema de detecção utilizado foi o Envision DAKO, e como substrato revelador o DAB. Para controle positivo foi utilizado corte de tonsila palatina. Após a revelação com DAB as lâminas foram desidratadas, clarificadas e coradas com hematoxilina de Harris.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Macroscopicamente havia nódulos cutâneos firmes de 3-10cm de diâmetro que ao corte eram brancacentos. Havia, ainda, aumento de linfonodos mesentéricos e na adrenal esquerda foram observados nódulos amarelados de 0,2-0,7cm de diâmetro. No pulmão havia nódulos semelhantes aos cutâneos e na cavidade torácica, entre a sexta e a sétima vertebra torácica, havia um nódulo arredondado, brancacento e firme.

Histologicamente, em todos os cortes havia proliferação de linfócitos pleomórficos com citoplasma escasso, núcleos grandes, vacuolizados e nucléolos evidentes e duas a quatro figuras de mitose por campo de maior aumento. As células neoplásicas arranjavam-se em cordões ou manto e eram sustentadas por fino estroma fibrovascular. No SNC as células neoplásicas localizavam-se tanto dentro como ao redor de vasos formando manguitos. Nos nódulos da pele havia células tumorais dentro de vasos sanguíneos. Na IHQ as amostras apresentaram intensa imunomarcagem positiva para CD3 e foram negativas para CD79α.

O diagnóstico de linfoma multicêntrico foi baseado nas lesões macroscópicas observadas na pele, linfonodos, pulmão, mediastino e adrenal, e lesões histológicas observadas nestes órgãos e no sistema nervoso central. A imunohistoquímica permitiu identificar a origem histogênica da neoplasia caracterizada pela proliferação de linfócitos T, caracterizada pela intensa imunomarcagem positiva para CD3 e negativas para CD79α. A classificação da organização mundial da saúde (OMS) denomina de linfoma maligno de células T periférico (DURHAM et al. 2012). Este tipo de linfoma é o segundo mais frequentemente observado na espécie equina (VALLI, 2017).

Em geral os sinais clínicos observados nas doenças linfoproliferativas são inespecíficos e estão relacionados aos sistemas ou órgãos afetados (ADOLF et al. 2001; MORRISON et al. 2008; SILVA et al. 2012). No presente caso os sinais respiratórios e o emagrecimento progressivo levaram a suspeita de adenite, o que indica que o linfoma multicêntrico pode ser confundido com diferentes enfermidades de acordo com os sinais clínicos apresentados pelo animal.

Na literatura são escassos os casos de neoplasias afetando o SNC desta espécie animal (LEHMBECKER et al. 2014; MORRISON et al. 2008). Em um estudo de 2026 diagnósticos realizados em equinos em um período de 34 anos, na região sul do Rio Grande do Sul, 23,05% corresponderam a neoplasias ou lesões tumoriformes, sendo que no SNC foi encontrado apenas um caso de colesteatoma.

Os linfomas em outros órgãos representaram apenas 2,14% das neoplasias diagnosticadas (MARCOLONGO-PEREIRA et al. 2014). Um caso de linfoma primário do SNC, sem lesões em outros órgãos, foi diagnosticado em um equino na mesma região em uma oportunidade (MARCOLONGO-PEREIRA et al. 2015). A

grande maioria dos casos de linfomas na espécie equina é do tipo multicêntrico afetando linfonodos e órgãos não linfoides (VALLI, 2017).

O estudo histológico no presente relato demonstrou que as células tumorais no SNC estavam ao redor de vasos sanguíneos, formando manguitos no neurópilo e nas meninges e estavam presentes, também, no interior de vasos tanto no SNC como na pele. Isso indica a possibilidade de as lesões no SNC serem metástase tumoral e não propriamente um sítio primário da neoplasia. Esta possibilidade é reforçada pelo fato de que os linfomas no SNC de equinos são raros e quando ocorrem geralmente há lesões multicêntricas (LEHMBECKER et al. 2014).

Linfomas malignos com lesão exclusivamente no SNC foram relatados em dois equinos, um da raça Crioula de 20 anos (MARCOLONGO-PEREIRA et al. 2015) e outro Thoroughbred de 12 anos (TORRENT et al. 2019) e nestes casos a lesão no SNC era o sítio primário e único da neoplasia. Neste último caso, no entanto, havia lesões granulomatosas no fígado e pulmão, porém as células T marcadas na IHQ eram células linfoides maduras consideradas inflamatórias e não tumorais (MORRISON et al. 2008). No presente caso as células positivas para CD3 tinham a mesma morfologia em todos os sítios observados o que reforça o diagnóstico de linfoma multicêntrico com metástase no SNC.

Histologicamente as células neoplásicas tanto no SNC como nos demais órgãos eram semelhantes às células tumorais descritas em trabalho de classificação de linfomas equinos, como linfoma de células T periférico que é uma neoplasia relativamente rara em equinos sendo categorizada como um linfoma não Hodgkin (DURHAM et al. 2012).

4. CONCLUSÕES

Este trabalho permitiu concluir que linfomas multicêntricos devem ser considerados no diagnóstico diferencial de outras enfermidades, incluindo as doenças neurológicas. Conclui-se, também, a importância da análise histológica criteriosa mesmo em órgãos que não apresentam lesões macroscópicas. A localização das células tumorais dentro e ao redor de vasos em diferentes regiões do SNC demonstrou que, neste caso, houve metástase para este órgão.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADOLF, J.E.; PERKINS, G.A.; AINSWORTH, D.M.; LAHUNTA, A. Lymphoma of the central nervous system in horses. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**. v. 23, n. 2, p. 194-202, 2001.

BACCARIN, R.Y.A.; IDA, K.K.; OLIVEIRA, S.L.P.; MATUSHIMA, E.R.; BELLI, C.B.; FERNANDES, W.R. Ocorrência de neoplasia em 15 anos de atendimento hospitalar de equídeos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. v. 48, n. 6, p. 439-445, 2011.

DURHAM, A. C.; PILLITTERI, C.A.; SAN MYINT, M.; VALLI, V.E. Two Hundred Three Cases of Equine Lymphoma Classified According to the World Health Organization (WHO) Classification Criteria. **Veterinary Pathology**. v. 50, n. 1, p. 86-93, 2012.

FIGHERA, A.F.; GRAÇA, L.D. Sistema Hematopoético. In: Santos R.L & Alessi A.C. (Eds). **Patologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda - Editora Roca. 2016. Vol. 2, Cap. 6, p. 533-650.

KELLEY, L.C.; MAHAFFEY, E.A. Equine malignant lymphomas: morphologic and immunohistochemical classification. **Veterinary Pathology**, v. 35, n. 4, p. 241-252, 1998.

LEHMBECKER, A.; LIEBING, J.; BARTHEL, Y.; HABIERSKI, A.; CAVALLERI, J.; PUFF, C.; RADEMACHER, B.; LUMPE, S.; BEINEKE, A. Neurolymphomatosis in Three Horses with Multicentric T-cell-rich B-cell Lymphoma. **Journal of Comparative Pathology**. n. 151, p. 181-185, 2014.

MARCOLONGO-PEREIRA, C.; CURCIO, R.B.; PACHECO, O.D.; BARRETO, C.A.C.; LEMOS, S.B.; SCHILD, A.L. Primary telencephalic lymphoma in a horse. **Semina: Ciências Agrárias**. v. 36, n. 6, p. 3801-3805, 2015.

MARCOLONGO-PEREIRA, C.; ESTIMA-SILVA, P.; SOARES, M.P.; SALLIS, E.S.V.; GRECCO, F.B.; RAFFI, M.B.; FERNANDES, C.G.; SCHILD, A.L. Doenças de equinos na região Sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 34, n. 3, p. 205-210, 2014.

MORRISON, L.R.; FREEL, K.; HENDERSON, I., HAHN, C.; SMITH, S.H. Lymphoproliferative Disease with Features of Lymphoma in the Central Nervous System of a Horse. **Journal of Comparative Pathology**: n. 139, p. 256-261, 2008.

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 Veterinariae**. v.45, n. 1, p. 206, 2017.

SILVA, T.G.; DECONTO, I.; DORNBUSCH, P.; FILHO, I.R.B.; SOUZA, R.S. Linfoma multicêntrico em cavalo: relato de caso. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**. v. 19, n. 2, p. 66-70, 2012.

TORRENT, A.; KILCOYNE, I.; JOHNSON, A.; AFFOLTER, V.K.; BERRYHILL, E.; ALEMAN, M. An atypical presentation of multi-systemic B-cell lymphoma in a horse. **Canadian Veterinary Journal**. n. 60, p. 300–304, 2019.

VALLI, V.E.; BIENZLE D.; MEUTEN D.J. Tumors of the Hemolymphatic System. In: MEUTEN, D.J.; **Tumors in Domestic Animals**. Fifth edition. Ames, Iowa. 2017. Cap.7, p. 213-321.

VALLI, V.E.O.; KIUPEL, M.; BIENZLE, D. Hematopoietic System. In: JUBB KENNEDY and PALMER'S. **Pathology of domestic animals**, Sixth edition. St. Louis, Missouri. 2016. Vol. 2, Cap. 3, p. 103-267.