



Parâmetros hematológicos em um canino com linfoma cutâneo submetido à terapêutica antineoplásica

(Hematological values in a dog with cutaneous lymphoma submitted to an anti-neoplasm therapy)

"Relato de Caso/Case Report"

MB Andrade^{A(*)}, JMMM Costa^B, EF Oliveira Filho^C, MS Severo^C, ALNG Bessa^C,
GAS Aleixo^C, MN Teixeira^C, EW Rego^C, EF Cole^C, ACJ Silva^A

^AÁrea de Anatomia do Departamento de Morfologia e Fisiologia da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Av. Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, 52171-900 Recife-PE/Brasil.

^BDepartamento de Medicina Veterinária da Escola Universitária Vasco da Gama (EUVG). Mosteiro de São Jorge de Milreu, estrada da Conraria, 3040-714, Castelo Viegas – Coimbra/Portugal.

^CÁrea de Clínica Médica do Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE.

Resumo

Neste trabalho objetivou-se avaliar os valores hematológicos de um canino submetido à terapêutica antineoplásica. O animal era da raça Terrier Brasileiro e apresentava nodulações em diferentes regiões do corpo. O exame histopatológico revelou ser um linfossarcoma cutâneo e a imunotipagem permitiu diferenciar as células envolvidas e concluir tratar-se de um linfossarcoma cutâneo de células T (CD3+), tipo **Mycosis fungoide**. O tratamento inicial foi efetuado com prednisona, ciclofosfamida e sulfato de vincristina, e posteriormente foi estabelecido um novo protocolo associando-se essas drogas com a L-asparaginase, doxorubicina, metotrexato e clorambucil. O animal apresentou diminuição significativa dos nódulos cutâneos após o uso do primeiro protocolo, sendo observada recidiva dos nódulos depois de três semanas. Com o segundo protocolo foi observada regressão significativa dos nódulos cutâneos, mas o animal apresentou anemia macrocítica normocrômica e leucocitose. Os achados permitem concluir que o linfoma canino é uma neoplasia que pode acarretar alterações hematológicas.

Palavras-chave: oncologia, neoplasia, câncer, síndrome paraneoplásica.

Abstract

The aim of this study was to analyze hematological and biochemical values of a dog submitted to an anti-neoplasm treatment. The animal was a Brazilian Terrier and exhibited nodules in different parts of the body. Pathological histology examination revealed a cutaneous lymphosarcoma and the immunotyping allowed the differentiation of the involved cells and identify a cutaneous lymphosarcoma of T cells (CD3+) type **Mycosis fungoide**. Initial treatment was conducted with prednisona, ciclofosfamida and vincristine sulfate. Posteriorly, a new protocol was established, being also associated other medicines such as L-asparaginase, doxorubicina, metotrexato and clorambucil. The animal exhibited a significant reduction of the cutaneous nodules after the first protocol, taking three weeks for the nodules to resume growing. Regarding the second protocol, a significant reduction of the cutaneous nodules was also observed, but the animal exhibited macrocytic normochromic anemia and leukocytosis. These results allow concluding that canine lymphoma is a neoplasia which may induce hematological deviations.

Key-words: oncology, neoplasm, cancer, paraneoplastic syndrome.

Os linfomas (linfoma maligno ou linfossarcoma) pertencem a um grupo de neoplasias que têm origem nas células linforreticulares, sendo uma afecção do tecido

linfóide que surge geralmente em qualquer órgão hematopoiético sólido, como linfonodos, baço, fígado e tecido ósseo, podendo também surgir em quase todos os

^{*}Autor para correspondência/Corresponding author (moacirvet@hotmail.com).

[§]Recebido em 09/07/08 e aceito em 26/08/08.

tecidos do corpo (COUTO, 2001). É uma das neoplasias mais diagnosticadas em cães (OGILVIE e MOORE, 1995; MacEWEN e YOUNG, 1996; VAIL e OGILVIE, 1998) ultrapassada apenas pelos tumores mamários e cutâneos (MOURA et al., 2001).

A idade de aparecimento do linfossarcoma é variável, ocorre a partir dos cinco anos (MacEWEN e YOUNG, 1996; MOURA et al., 1999; COUTO, 2001).

As raças que apresentam maior predisposição são os Basset Hound, Boxer, Buldog, Cocker Spaniel, Teckel, Golden Retriever, São Bernardo, Scottish Terrier e o Spits Alemão (MacEWEN e YOUNG, 1996; COUTO, 2001). Sendo a doença de etiologia multifatorial (OGILVIE e MOORE, 1995; MacEWEN e YOUNG, 1996; OGILVIE, 1996; COUTO, 2001).

Os linfossarcomas podem ser classificados quanto à forma em multicêntrico, alimentar, mediastinal, cutâneo e extra-nodal (COUTO, 2001).

O linfoma cutâneo pode ter apresentação localizada ou generalizada, sendo classificado como epiteliotrópico (*Mycosis fungoides*) e não epiteliotrópico podendo envolver também a mucosa oral e, em casos mais avançados, infiltrar linfonodos, fígado, baço e medula óssea (MacEWEN e YOUNG, 1996).

O diagnóstico presuntivo pode ser obtido pela avaliação citopatológica através de técnicas de Citologia Aspirativa por Agulha Fina (CAAF), sendo este exame fidedigno em 90% dos casos em cães (COUTO, 2001). Já a avaliação histopatológica é necessária em 10% dos casos, pois, embora o diagnóstico citológico seja mais fácil de ser obtido e apresente menor custo, não permite diferenciar os vários tipos de linfomas (OGILVIE e MOORE, 1995; VAIL e OGILVIE, 1998).

Na avaliação de um animal com suspeita de linfoma é importante um exame clínico minucioso (MAEDA et al., 1993; MacEWEN e YOUNG, 1996; COUTO, 2001), bem como exames laboratoriais, hemograma, plaquetometria e perfil

bioquímico para avaliar o estado geral do paciente, e leucocitose, anemia e trombocitopenia são achados comuns (SILVA et al., 2006).

Níveis elevados de enzimas hepáticas, e hepatomegalia indicam infiltração no fígado pelo linfossarcoma, se ocorrerem distúrbios severos na função deste órgão, o uso de agentes quimioterápicos deve ser reavaliado (OGILVIE e MOORE, 1995).

Segundo Rosenthal e MacEwen (1990) oncologistas veterinários utilizam fármacos para o mesmo tratamento, mas em escalas diferentes. Em geral, pode ser esperada uma remissão de 75 a 80% dos casos, em um tempo de quatro a oito meses (KITCHELL e DHALIWAL, 2000). Os principais quimioterápicos utilizados no tratamento do linfoma são a doxorrubicina, ciclofosfamida, lomustina, vincristina, metotrexato, prednisona e L-asparginase (ROSOL e CAPEN, 2002; LUSTOSA et al., 2005). Na ausência de tratamento, o tumor pode levar o paciente ao óbito em quatro a seis semanas (MacEWEN e YOUNG, 1996).

Objetivou-se relatar neste trabalho os valores hematológicos em um paciente com linfossarcoma cutâneo submetido à terapêutica antineoplásica.

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), um canino da raça Terrier Brasileiro, macho, com 12 anos de idade, pesando 15 Kg e que apresentava várias nodulações em diferentes regiões do corpo, com evolução de um mês, segundo o proprietário.

Alguns nódulos se apresentavam fistulados, exsudando secreção purulenta. Ao exame físico, observou-se linfadenomegalia do poplíteo esquerdo. O canino apresentava múltiplos nódulos na região dorsal do tórax e do flanco, bem como nos membros anterior e posterior esquerdo, de consistência endurecida e áreas flutuantes.

Após anamnese e exame físico de rotina, procedeu-se à realização de uma biopsia tecidual com *punch* em uma das nodulações, encaminhando-se o fragmento

para a Área de Patologia do Departamento de Medicina Veterinária (DMV) da UFRPE para a realização de exame histopatológico.

O resultado do exame histopatológico revelou linfossarcoma cutâneo e após esse resultado foi encaminhada uma amostra de tecido ao Laboratório de Patologia Humana do Hospital Oswaldo Cruz para a realização da imunotipagem, permitindo diferenciar as células envolvidas e concluir tratar-se de um linfossarcoma cutâneo de células T (CD3+), tipo *Mycosis fungoide*.

Após o diagnóstico, o animal foi submetido a exames complementares como radiografia, hemograma, pesquisa de hemoparasitas, eletrocardiograma e ecocardiograma, não existindo alterações significativas que poderiam interromper a terapêutica antineoplásica.

Iniciou-se o tratamento, com perspectivas de indução e remissão do linfossarcoma, segundo Ogilvie e Moore (1995) e Rosenthal e MacEwen (1990), usando-se o protocolo COP-1. Entre os fármacos utilizados na terapêutica antineoplásica do referido protocolo foram

utilizadas a prednisona, ciclofosfamida e sulfato de vincristina. A terapia inicial durou três semanas. Foi estabelecido um novo protocolo, segundo Keller et al. (1993), protocolo da Universidade de Madison - Wiscosin – Linfoma (L-ASP-VCAM), onde foram utilizados as drogas anteriormente citadas, em associação com a L-asparaginase, doxorrubicina, metotrexato e clorambucil.

Na radiografia torácica, foi observado cardiomegalia e edema pulmonar. Heritrograma e leucograma foram efetuados anteriormente e durante o tratamento antineoplásico.

O animal apresentou diminuição significativa dos nódulos cutâneos após o uso do primeiro protocolo, sendo observada recidiva dos nódulos depois de três semanas. Com o protocolo da Universidade de Madison - Wiscosin – linfoma (l-asp-vcam) foi observada regressão significativa dos nódulos cutâneos e o animal foi submetido a uma intervenção cirúrgica para remoção dos tumores na quarta semana de tratamento.

Os parâmetros avaliados encontram-se nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Valores referentes aos eritogramas e plaquetograma do canino portador de linfoma cutâneo, submetido a terapia antineoplásica.

Dia e Mês do Tratamento	Hemácias (milhões/mm ³)	Hemoglobina (g%)	Hematócrito (%)	VCM (u3)	HCM (pg)	CHCM (%)	Proteína total (g%)	Plaqueta (mil/mm ³)
Dia 1 10/04/07	2,700	6,500	22,00	81,481	24,074	29,545	0,00	207500
Dia 2 17/04/007	3,400	8,300	26,000	76,470	24,411	31,923	0,00	212400
Dia 3 22/04/07	3,260	9,000	27,000	82,822	27,607	33,333	0,00	215000
Dia 4 24/04/07	3,700	10,600	30,000	81,081	28,648	35,333	0,00	235600
Dia 5 05/05/07	4,430	10,710	30,000	67,720	24,176	35,700	0,00	520500
Dia 6 09/05/07	3,730	11,260	33,000	88,471	30,187	34,121	0,00	402000
Dia 7 15/05/07	3,750	12,370	35,000	93,333	32,986	35,342	0,00	207680
Dia 8 22/05/07	4,580	13,940	37,000	80,786	30,436	37,675	0,00	235600
Dia 9 10/06/07	4,470	14,000	37,000	82,774	31,319	37,837	0,00	420500
Dia 10 12/06/07	2,900	11,200	32,000	110,34 4	38,620	35,000	0,00	475100
Dia 11 20/06/07	4,970	14,650	40,000	80,482	29,476	36,625	5,200	201300

Tabela 2 - Valores referentes aos leucogramas do canino portador de linfoma cutâneo, submetido à terapia antineoplásica.

Dia e Mês do Tratamento	Leucócitos totais (milhões/mm ³)	Metamielócitos (%)	Bastonetes	Segmentados	Eosinófilos	Basófilos	Linfócitos	Monócitos (%)
Dia 1 10/04/07	20.020	0,000	1.401	13.013	800	0,000	3.203	1.601
Dia 2 17/04/07	16.300	0,000	326	10.921	652	0,000	3.749	652
Dia 3 22/04/07	10.400	0,000	0	7.904	312	0,000	2.080	104
Dia 4 24/04/07	13.000	0,000	390	9.230	390	0,000	2.730	260
Dia 5 05/05/07	22.440	0,000	897	15.932	1.122	0,000	3.814	673
Dia 6 09/05/07	11.650	0,000	233	7.805	349	0,000	2.796	466
Dia 7 15/05/07	17.160	0,000	343	12.012	171	0,000	3.432	1.201
Dia 8 22/05/07	11.350	0,000	227	9.080	340	0,000	1.135	567
Dia 9 10/06/07	15.050	0,000	451	10.535	602	0,000	2.558	903
Dia 10 12/06/07	10.800	0,000	0	8.532	324	0,000	1.512	432
Dia 11 20/06/07	21.430	0,000	428	15.001	0	0,000	5.786	214

Conforme Greenlee et al. (1990), MacEwen e Young (1996), Moura et al. (1999) e Couto (2001), a idade para o aparecimento dos linfossarcomas em cães é por volta dos cinco a 11 anos de idade, entretanto, neste caso foi diagnosticado com evolução de um mês em um canino de 12 anos de idade. A raça do paciente em questão era Terrier Brasileiro, sendo a mesma não citada como acometida por linfossarcomas (MacEWEN e YOUNG, 1996; SEQUEIRA et al., 1999; COUTO, 2001).

Segundo Moulton e Harvey (1990) mais de 90% dos cães com linfossarcoma não apresentam alterações nos exames hematológicos ou mostram uma leucocitose discreta resultante do aumento dos neutrófilos circulantes. O animal do presente relato apresentava alterações hematológicas como anemia macrocítica normocrômica e leucocitose, o que não condiz com os achados dos referidos autores, estando, porém, de acordo com a citação de Silva et al. (2006).

O óbito animal ocorreu 30 dias após o início do tratamento, não sendo determinada a causa "mortis" por não haver sido realizada a

necropsia. Entretanto, Moulton e Harvey (1990), relatam que, em casos de linfossarcomas, pode ocorrer uma parada cardiorespiratória por atonia da musculatura cardíaca, decorrente do aumento de cálcio circulante, alteração corriqueira na doença.

Os achados permitem concluir que o linfoma canino é uma neoplasia de importância na clínica veterinária devido à sua malignidade e que a doença pode acarretar alterações hematológicas.

Referências

COUTO, C.G. Oncologia: princípios de tratamento do câncer. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.864-869.

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

KELLER, E.T. et al. Evaluation of prognostic factors and sequential combination chemotherapy with doxorubicin for canine

lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.7, n.5, p.289-295, 1993.

KITCHELL, B.E.; DHALIWAL, R.S. Hematology. Oncology, Immunology: CVT update: anticancer drugs and protocols using traditional drugs. In: KIRK, R.W.; BONAGURA, J.D. **Current Veterinary Therapy XIII – Small Animal Practice**. Philadelphia: Saunders, 2000. n.6, p.465-473.

LUSTOSA, M.D. et al. Avaliação dos valores séricos de cálcio ionizado pelo método eletrodo íon seletivo em cães hígidos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, n.2, p.177-180, 2005.

MacEWEN, E.G.; YOUNG, K.M. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. In: WITHROW, S.J.; MacEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**, 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996. p.451-479.

MAEDA, H. et al. Hodgkin's like lymphoma in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.40, n.9, p.200-204, 1993.

MOULTON, J.E.; HARVEY, J.W. Tumors of the lymphoid and hematopoietic tissues. In: MOULTON, J.E. **Tumors in Domestic Animals**. 3. ed. London: University of California Press, 1990. p.231-307.

MOURA, V.M.B.D. et al. Linfoma canino. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**, v.2, n.2, p.29-33, 1999.

MOURA, V.M.B.D. et al. Imunofenotipagem dos linfomas caninos em tecido incluído em

parafina. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**, v.4, n.3, p.71-75, 2001.

OGILVIE, G.K. Chemotherapy. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**, 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. p.70-86.

OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S. Management of Specific Diseases: Clinical Briefing: Lymphoma. In: **Managing the Veterinary Cancer Patient**, Trenton: Veterinary Learning Systems, 1995. p.228-259.

ROSENTHAL, C.R.; MacEWEN, E.G. Treatment of lymphoma in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.196, n.5, p.774-781, 1990.

ROSOL, T.J.; CAPEN, C.C. Cancer-associated hypercalcemia. In: FELDMAN, B.F. et al. **Veterinary Hematology**, 5. ed. Canadá: Lippincott Williams e Wilkins, 2002. p.660-666.

SEQUEIRA, J.L. et al. Características anatomoclínicas dos linfomas caninos na região de Botucatu, São Paulo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.51, n.3, p.177-180, 1999.

SILVA, V.C.L. et al. Aspectos clínicos e laboratoriais do linfossarcoma canino-Relato de caso. In: VI JORNADA DE ENSINO PESQUISA E EXTENSÃO, 2006. Recife. **Anais...** Recife: UFRPE, 2006. CD-ROM.

VAIL, D.M.; OGILVIE, G.K. Neoplasias Linfóides. In: BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders – Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 1998. p.218-225.