

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Veterinária
Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária

Paulo Henrique Puphal Küster

**ASPECTOS CITOLÓGICOS DO LINFOMA CUTÂNEO EPITELIOTRÓPICO E
NÃO-EPITELIOTRÓPICO CANINO: relato de três casos**

Belo Horizonte
2023

Paulo Henrique Puphal Küster

**ASPECTOS CITOLÓGICOS DO LINFOMA CUTÂNEO EPITELIOTRÓPICO E
NÃO-EPITELIOTRÓPICO CANINO: relato de três casos**

Monografia de especialização apresentado ao Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Residência em Medicina Veterinária, área de concentração Patologia Clínica Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Ricardo de Oliveira Paes.

Belo Horizonte

2023

K97a Kuster , Paulo Henrique Puphal, 1999-
Aspectos citológicos do linfoma cutâneo epiteliotrópico e não-epiteliotrópico canino: relato de três casos /
Paulo Henrique Puphal Kuster. – 2023.

43 f.
Inclui bibliografia: f. 40-43.

Tutor: Paulo Ricardo de Oliveira Paes.

Monografia apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Medicina Veterinária.

1- Cão – Teses. 2- Linfoma cutâneo – Teses. I – Paes, Paulo Ricardo de Oliveira. II – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III- Título.

CDD – 636.089

ATA DE DEFESA DE TCR DE Paulo Henrique Puyhal Kuster (nome residente)

Às 09 horas do dia 07/12/23, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

Aspectos ecológicos do linfoma estômico epitelioides e não epitelioides canino: relato de 3 casos.

_____, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em Patologia Clínica Veterinária.

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, Paulo Ricardo de Oliveira Pass, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. <u>Mariana de Paula Costa</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Ribeiro Antonio Leivas</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Paulo Ricardo de Pass</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a): Aprovado

Reprovado
Nota: 95,0

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar 3 volumes encadernados da versão final do TCR, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca, Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, 07 de 12 de 2023.

Assinatura dos membros da Banca: Adriano _____ Wilson _____

(Este documento não terá validade sem assinatura e carimbo do Coordenador e não poderá conter rasuras)



AGRADECIMENTOS

Não há como iniciar uma sessão de agradecimentos sem expressar, primeiramente, minha gratidão ao meu Deus que proporcionou, permitiu acontecer e esteve presente comigo em todas as situações de meu período de residência, colocando cada pessoa que aqui será citada, em contato comigo e com meus colegas. Portanto, obrigado meu Deus!

A primeira pessoa a quem agradeço é a minha esposa, Thaiany, por ser meu porto seguro, meu refúgio, minha ouvinte e parceira. Obrigado pela paciência e por me acompanhar nestes anos tão felizes (e difíceis) em muitos momentos. Se eu consegui concluir esta etapa da minha vida profissional, foi graças a tudo o que você é em minha vida pessoal. Fica mais leve com você.

Aos meus pais, muito obrigado por me permitir viver meu sonho de criança que era ser médico veterinário, muitas vezes abrindo mão de seus sonhos para que eu vivesse os meus. Estou vencendo mais uma etapa. Por vocês.

Ao meu Prof. Paulo Ricardo, por me orientar nestes dois anos sempre com prontidão para sanar dúvidas e aconselhar dentro do meio profissional, da patologia clínica veterinária e da vida. Aos ensinamentos de citologia e por demonstrar paixão por essa área tão importante dentro da medicina veterinária. Obrigado!

A minha Profa. Fabíola, por expressar seus conhecimentos com simplicidade e muito(!) profissionalismo. Por ser humana, amiga e um exemplo a ser seguido. Gratidão eterna.

Aos meus parceiros R2, Mateus e Marcella, pelos dois anos de convivência e aprendizado mútuo. Sempre lembrarei de vocês.

Aos técnicos do laboratório de patologia clínica, Meni, Nathan e Filipe: das partes boas de trabalhar lá, vocês foram uma delas!

Ao professor Último simplesmente por ser quem é.

A servente Nete pelo seu “bom dia” sempre feliz e pelo seu papo tão animado todo dia.

Aos membros da banca pelo aceite do convite: Prof. Rubens, Meni e Bruna. Se eu convidei vocês foi porque eu os admiro. Obrigado, desde já!

Aos demais colegas, professores, viventes, estagiários, animais e demais pessoas que estiveram presentes direta ou indiretamente nessa caminhada. Obrigado!

RESUMO

O linfoma cutâneo é uma neoplasia hematopoiética caracterizada pela presença de células linfoides neoplásicas nos estratos superficiais ou profundos da pele e pode ser classificado no exame histopatológico como epiteliotrópico ou não-epiteliotrópico. O linfoma cutâneo epiteliotrópico é caracterizado pela presença de células linfoides neoplásicas na epiderme, enquanto o linfoma não-epiteliotrópico é caracterizado pela presença de células neoplásicas na derme e subcutâneo. As manifestações clínicas podem estar associadas a formação de crostas, nódulos, placas, áreas de descamação, prurido, dentre outras, sinais estes que podem ocorrer em uma variedade de enfermidades. O exame citológico do linfoma cutâneo se faz importante para excluir diagnósticos diferenciais e direcionar o clínico para a conduta mais adequada. O presente trabalho objetivou demonstrar a importância do exame citológico ao relatar três casos de linfoma cutâneo de cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais. Dos três casos, dois obtiveram diagnóstico histopatológico de linfoma epiteliotrópico e um caso obteve diagnóstico histopatológico de linfoma não-epiteliotrópico. Dois (2/3) dos três casos eram cães fêmeas sem raça definida, enquanto um (1/3) dos três casos era um Basset Hound macho. Os animais apresentavam mediana de idade de 12 anos (3 anos, 12 anos e 16 anos). Os cães diagnosticados com linfoma epiteliotrópico apresentaram sobrevida de 4 e 6 meses, enquanto o caso de linfoma não-epiteliotrópico não retornou após a segunda quimioterapia, apresentando sobrevida estimada em duas semanas. O presente trabalho considera que o exame citológico foi fundamental para o estabelecimento do diagnóstico de linfoma cutâneo dos três casos e reforça a importância do uso da citologia como ferramenta diagnóstica para o clínico na medicina veterinária.

Palavras-chave: epiteliotrópico; não-epiteliotrópico; linfoma cutâneo; cão; citologia.

ABSTRACT

Cutaneous lymphoma is a hematopoietic neoplasm characterized by the presence of neoplastic lymphoid cells in the superficial or deep layers of the skin and can be classified on histopathological examination as epitheliotropic or non-epitheliotropic. Epitheliotropic cutaneous lymphoma is characterized by the presence of neoplastic lymphoid cells in the epidermis, whereas non-epitheliotropic lymphoma is characterized by the presence of neoplastic cells in the dermis and subcutaneous tissue. Clinical manifestations may be associated with the formation of crusts, nodules, plaques, areas of scaling, itching, among others, signs that can occur in a variety of diseases. The cytological examination of cutaneous lymphoma is important to exclude differential diagnoses and direct the clinician to the most appropriate management. This study aimed to demonstrate the importance of cytological examination by reporting three cases of cutaneous lymphoma in dogs treated at the Veterinary Hospital of the Federal University of Minas Gerais. Of the three cases, two had a histopathological diagnosis of epitheliotropic lymphoma and one case had a histopathological diagnosis of non-epitheliotropic lymphoma. Two (2/3) of the three cases were female mixed breed dogs, while one (1/3) of the three cases was a male Basset Hound. Animals had a median age of 12 years (3 years, 12 years and 16 years). Dogs diagnosed with epitheliotropic lymphoma had a survival of 4 and 6 months, while the case of non-epitheliotropic lymphoma did not return after the second chemotherapy, presenting an estimated survival of two weeks. The present study considers that the cytological examination was fundamental for establishing the diagnosis of cutaneous lymphoma in the three cases and reinforces the importance of using cytology as a diagnostic tool for clinicians in veterinary medicine.

Keywords: epitheliotropic; non-epitheliotropic; cutaneous lymphoma; dog; cytology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – A e B, linfoma epiteliotrópico em um cão. Notar os linfócitos neoplásicos presentes de forma difusa na derme superficial e invadindo a epiderme (seta), até mesmo formando agregados na forma de microabscesso de Pautrier (ponta de seta). Coloração de HE, objetiva de 20x. Adaptado de Mazaro et al. (2023).	16
Figura 2 – A, linfoma anaplásico de grandes células T cutâneo em um cão. Pode-se observar grandes linfócitos organizados em manto e figuras de mitose (seta); B, linfoma de células T subcutâneo “tipo-paniculite” em um cão. Nota-se uma importante reposição do tecido subcutâneo por células linfoides neoplásicas. HE, objetiva de 40x. Adaptado de Mazaro et al. (2023).	17
Figura 3 - Eritema com descamação e crostas em cão com linfoma epiteliotrópico. Fonte: Adaptado de Albanese (2017).	18
Figura 4 – Manifestação cutânea do linfoma epiteliotrópico em um cão. Presença de massas multifocais, eritematosas, exudativas e ulceradas em face. Adaptado de Mazaro et al. (2023).	18
Figura 5 - Cão com linfoma epiteliotrópico, apresentando áreas de despigmentação nos lábios, plano nasal e em pele periocular. Fonte: Adaptado de Mauldin e Peters-Kennedy (2016).	19
Figura 6 - Linfoma não-epiteliotrópico em cão apresentando nódulos e placas serpentinosa, com destaque a placa em formato de “C”. Fonte: Adaptado de Albanese (2017).	20
Figura 7 – Citologia de células linfoides não neoplásicas relacionadas a processo inflamatório linfocítico. Presença de células precursoras linfoides em meio a pequenos linfócitos típicos. Adaptado de Albanese (2017).	21
Figura 8 - Exame citológico de nódulo em comissura labial superior do Caso 1. Presença de células linfoides médias a grandes (seta), no entanto há predomínio de pequenos linfócitos (ponta de seta). Objetiva de 40x. Coloração de Diff-Quik.	25
Figura 9 - Exame citológico de nódulo em comissura labial superior do Caso 1. A) Plasmócito (seta) juntamente de pequenos linfócitos (ponta de seta). (B) Presença de mitose atípica (seta), pequenos linfócitos (ponta de seta) e macrófago apresentando figura de citofagocitose (circulado). Objetiva de 40x. Coloração de Diff-Quik.	26
Figura 10 - Exame citológico de linfonodo submandibular direito do Caso 1. Notar predomínio de pequenos linfócitos e presença de células linfoides médias a grandes em proporção sugestiva de reatividade, tanto em A como em B. Objetiva de 40x. Coloração de Diff-Quik. Fonte: arquivo pessoal.	27

Figura 11 - Células redondas encontradas nos nódulos cutâneos do Caso 2. Em concentração intensa, as células redondas apresentam tamanho médio a grande, diminuição da relação núcleo/citoplasma, núcleos ovalados a arredondados, cromatina grosseira e citoplasma discretamente a moderadamente basofílico (ponta de seta). Notar também a presença de mitose atípica (seta). Objetiva de 40x. Coloração de Diff-Quik.....	29
Figura 12 - Mitoses atípicas do Caso 2. Presença de mitoses atípicas (ponta de seta) juntamente das células redondas. Objetiva de 100x. Coloração de Diff-Quik.....	30
Figura 13 - Cultura e antibiograma das lesões cutâneas do Caso 2. Fonte: Laboratório Veterinário CDMA (Centro de Diagnóstico e Monitoramento Animal).....	31
Figura 14 - Células redondas a ovaladas evidenciadas nas amostras citológicas de nódulos cutâneos do Caso 3. Células redondas a ovaladas, com relação núcleo/citoplasma diminuída, núcleos ovalados excêntricos frequentemente com contornos irregulares e ocasionalmente recortados, padrão de cromatina grosseiro, nucléolos pouco proeminentes e citoplasma moderadamente basofílico e ocasionalmente multivacuolizado. Notar a presença de concentração intensa de vacúolos de gordura, que sugere que há conexão com subcutâneo. Objetiva de 40x. Coloração de Diff-Quik.	33
Figura 15 - Presença mitoses atípicas nas amostras citológicas de nódulos cutâneos do Caso 3. Objetiva de 40x. Coloração de Diff-Quik.	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estadiamento utilizado para definir o prognóstico do linfoma multicêntrico. Adaptado de Valli et al. (2016).	14
Quadro 2 – Linfomas mais comuns na espécie canina. Adaptado de Seelig et al. (2016).	15
Quadro 3 - Linfomas mais comuns na espécie humana. Adaptado de Seelig et al. (2016). ...	15
Quadro 4 - Tempo de sobrevida (em dias) para cães diagnosticados com linfoma cutâneo, de acordo com a sua forma de manifestação.	22
Quadro 5 - Tempo de sobrevida (em meses) para cães tratados com diferentes protocolos. Adaptado de Laprais e Olivry (2017).	23

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina Aminotransferase
ALTCL	Linfoma Anaplásico de Grandes Células T
AST	Aspartato Aminotransferase
CK	Creatinoquinase
CLL/SLL	Linfoma de Pequenas Células/Leucemia Linfoide Crônica
DIR	Dentro do Intervalo de Referência
DLBCL	Linfoma Difuso de Grades Células B
FA	Fosfatase Alcalina
FL	Linfoma Folicular
GGT	Gama-Glutamil Transferase
HL	Linfoma Hodgkin
HV-UFGM	Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais
LDH	Lactato Desidrogenase
MALT	Tecido Linfoide Associado a Mucosa
MCL	Linfoma de Células do Manto
MZL	Linfoma de Zona Marginal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCN	Neoplasias de Plasmócitos (Mieloma/Plasmocitoma)
PPT	Proteína Plasmática Total
PT	Proteínas Totais
PTCL-NOS	Linfoma de Células T Periféricas Não Especificado
SPTCL	Linfoma de Células T Subcutâneo “Tipo-Paniculite”
T-LBL	Linfoma Linfoblástico de Células T
TZL	Linfoma de Zona T
VR	Valor de Referência

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1. Linfoma na Espécie Canina	14
2.1.1. Linfoma Multicêntrico	14
2.2. Linfoma Cutâneo na Espécie Canina.....	16
2.3. Tratamento e Prognóstico do Linfoma Cutâneo Canino	22
3. RELATOS DE CASO	24
3.1. Caso 1. Linfoma Epiteliotrópico de Pequenas Células	24
3.2. Caso 2. Linfoma Epiteliotrópico de Grandes Células.....	28
3.3. Caso 3. Linfoma Não-Epiteliotrópico.....	32
4. DISCUSSÃO	35
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

O linfoma é uma neoplasia de origem hematopoiética caracterizado pela presença de células linfoides neoplásicas, pleomórficas ou não, que possui origem primária, na maioria dos casos, relacionada a órgãos linfoides como linfonodos, baço, timo, entre outros. Pode se apresentar nas formas multicêntrica, alimentar, mediastinal, cutânea, nodal ou em demais localizações (VALLI et al., 2016).

É considerado uma das principais neoplasias que acometem a espécie canina, com incidência anual de cerca de 24 casos para cada 100.000 cães (SEELIG et al., 2016). A manifestação cutânea do linfoma compreende cerca de 10% dos casos da neoplasia e pode ocorrer de forma primária ou estar relacionada a manifestação multicêntrica do linfoma (VAIL et al., 2013; MAULDIN; PETERS-KENNEDY, 2016).

O linfoma cutâneo recebe duas classificações principais de acordo com seu comportamento histológico: epiteliotrópico e não-epiteliotrópico. O primeiro tende a possuir um tropismo pela epiderme e o segundo acomete a região de derme e subcutâneo (MILLER et al., 2012). O linfoma epiteliotrópico pode receber algumas subclassificações que remetem ao seu comportamento clínico e histológico, como a micose fungoide, a reticulose pagetoide e a síndrome de Sézary. O linfoma não-epiteliotrópico pode apresentar formas variadas e está relacionado a manifestação cutânea do linfoma difuso de grandes células B, ao linfoma anaplásico de grandes células T, ao linfoma de células T subcutâneo “tipo-paniculite, dentre outros (ALBANESE, 2017; VALLI et al., 2017; MAZARO et al., 2023).

O linfoma epiteliotrópico sempre será originado de células linfoides T, enquanto a forma não-epiteliotrópica pode apresentar origem tanto de células T quanto de células B (MAULDIN; PETERS-KENNEDY, 2016; ALBANESE, 2017). As lesões cutâneas tendem a variar de acordo com o local de acometimento pelas células neoplásicas, mas tendem a estar relacionadas a formas de descamação, placas, eritema, nódulos, dentre outros, e podem ocorrer de forma individual ou simultânea (ALBANESE, 2017; DETTWILER et al., 2023).

A média de idade dos animais acometidos gira em torno dos 10 anos e raças como Golden Retriever, Cocker Spaniel, Buldogue, dentre outras, são citadas como as mais comuns a desenvolver a forma cutânea do linfoma, e alguns autores relatam uma maior ocorrência em fêmeas do que em machos (HENDRICK, 2017; CHAN et al., 2018). O tempo de sobrevida

varia entre as formas de manifestação mas tende a ser de três a cinco meses, sem tratamento (BEALE; BOLON, 1993; FONTAINE et al., 2010).

O presente trabalho objetivou apresentar a importância do diagnóstico citológico ao relatar três casos de linfoma cutâneo de cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais, com a manifestação epiteliotrópica em dois casos e não-epiteliotrópica em um caso, todos com diagnóstico histopatológico e citológico de linfoma cutâneo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Linfoma na Espécie Canina

O linfoma é uma neoplasia hematopoiética constituída por células linfoides neoplásicas que geralmente se originam em tecidos linfoides como linfonodos, baço ou medula óssea, mas que tem potencial de se originar em qualquer tecido do corpo (VAIL et al., 2013). Em cães, é considerada a terceira neoplasia mais comum e a principal neoplasia hematopoiética que acomete a espécie, com incidência anual aproximada em 24 casos para cada 100.000 cães (SUEIRO et al., 2004; SEELIG et al., 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece as formas multicêntrica, alimentar, mediastinal, cutânea e de outras localizações. Em cães, a forma multicêntrica é a mais comum, representando 73% dos casos de um levantamento de 123 linfomas, seguidas pelas formas cutânea (13%) e alimentar (7%) (VEZZALI et al., 2009).

2.1.1. Linfoma Multicêntrico

De acordo com seu comportamento biológico, a OMS reconhece três categorias principais de linfomas multicêntricos: indolentes, agressivos e altamente agressivos. Os principais sinais clínicos relacionados ao linfoma irão depender do órgão primário afetado, mas costumam estar associados a anorexia, letargia e perda de peso (VALLI et al., 2016). Clinicamente, há um estadiamento utilizado para definir o prognóstico do linfoma (Quadro 1), baseado nos dados da OMS.

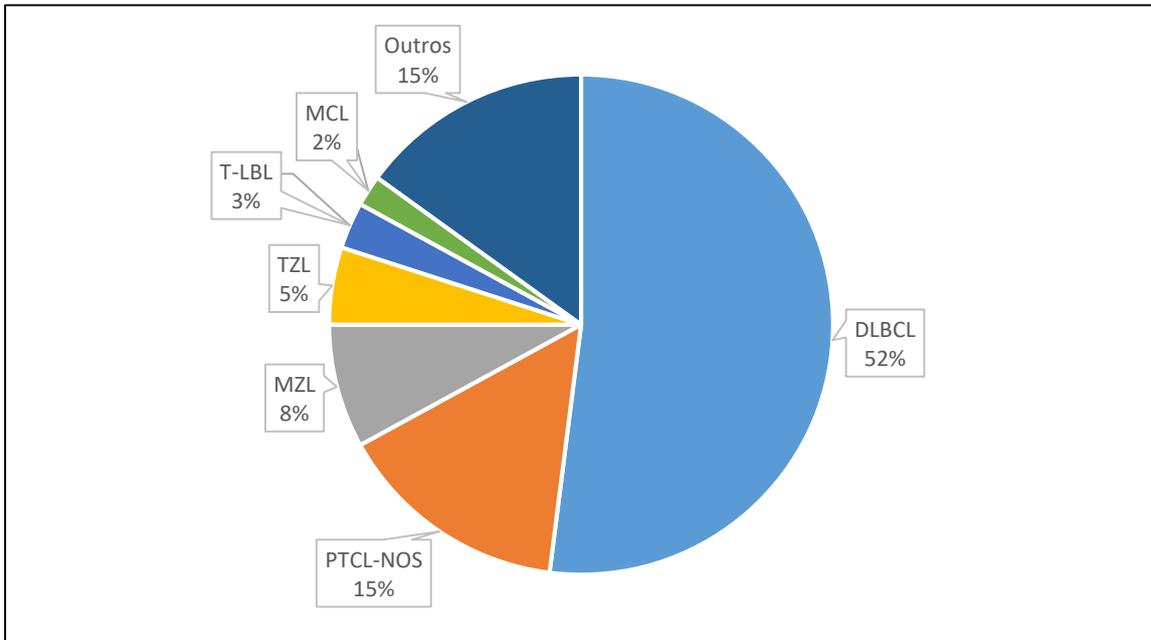
Quadro 1 - Estadiamento utilizado para definir o prognóstico do linfoma multicêntrico. Adaptado de Valli et al. (2016).

Estágio I	Envolvimento restrito a um linfonodo ou órgão (exceto medula óssea).
Estágio II	Envolvimento regional de linfonodos.
Estágio III	Envolvimento generalizado de linfonodos.
Estágio IV	Envolvimento generalizado de linfonodos e do fígado e/ou baço.
Estágio V	Envolvimento do sangue e medula óssea e/ou outros sítios extranodais.

A maioria dos linfomas caninos se assemelham as formas não-Hodgkin dos linfomas humanos (VEZZALI et al., 2009; SEELIG et al., 2016). O principal tipo de linfoma diagnosticado, tanto na espécie humana, como na espécie canina, é o linfoma difuso de grades células B (DLBCL)

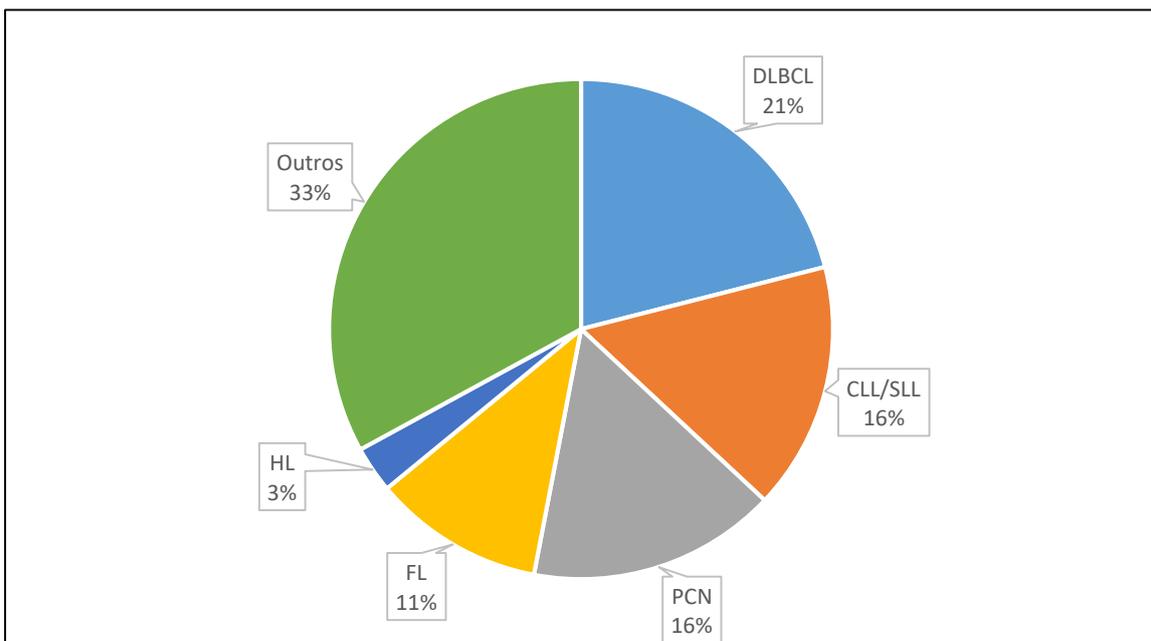
que representa cerca de 50% dos casos em cães e 21% dos casos em humanos (Quadros 2 e 3) (SEELIG et al., 2016; VALLI et al., 2017).

Quadro 2 – Linfomas mais comuns na espécie canina. Adaptado de Seelig et al. (2016).



DLBCL, linfoma difuso de grades células B; PTCL-NOS, linfoma de células T periféricas não especificado; MZL, linfoma de zona marginal; TZL, linfoma de zona T; T-LBL, linfoma linfoblástico de células T; MCL, linfoma de células do manto.

Quadro 3 - Linfomas mais comuns na espécie humana. Adaptado de Seelig et al. (2016).



DLBCL, linfoma difuso de grades células B; CLL/SLL, linfoma de pequenas células/leucemia linfoide crônica; PCN, neoplasias de plasmócitos (mieloma/plasmocitoma); FL, linfoma folicular; HL, linfoma Hodgkin.

A semelhança entre as espécies se encerra aqui, uma vez que, em sequência, os cães tendem a manifestar o linfoma de células T periféricas não especificado (PTCL-NOS) (15% dos casos), o linfoma de zona marginal (MZL) (8% dos casos) e o linfoma de zona T (TZL) (5% dos casos). Em cães, o DLBCL e o PTCL-NOS são considerados agressivos, com sobrevidas médias de aproximadamente 250 e 150 dias após o diagnóstico, respectivamente, enquanto o MZL e TZL são considerados indolentes, com sobrevidas médias de aproximadamente 600 e 900 dias. Em contrapartida, em humanos o linfoma de pequenas células/leucemia linfóide crônica (16%), neoplasias de plasmócitos (mieloma/plasmocitoma) (16%) e linfoma folicular (11%) são os mais comuns após o DLBCL (SEELIG et al., 2016; VALLI et al., 2017).

2.2. Linfoma Cutâneo na Espécie Canina

O linfoma cutâneo tende a representar de 5% a 15% dos linfomas caninos (SUEIRO et al., 2004; VEZZALI et al., 2009; PONCE et al., 2010; VAIL et al., 2013; HOUTANA; GEINE-ROMANOVA, 2022). Em sua manifestação cutânea, o linfoma pode aparecer em nódulos únicos ou múltiplos e pode ter origem primária ou fazer parte da manifestação multicêntrica de um linfoma (MAULDIN; PETERS-KENNEDY, 2016).

No exame histopatológico, pode ser classificado como “epiteliotrópico”, quando as células neoplásicas possuem como característica tropismo pela epiderme (Figura 1), ou “não-epiteliotrópico”, quando as células neoplásicas se localizam na derme e podem se espalhar pelo subcutâneo (Figura 2) (MILLER et al., 2012).

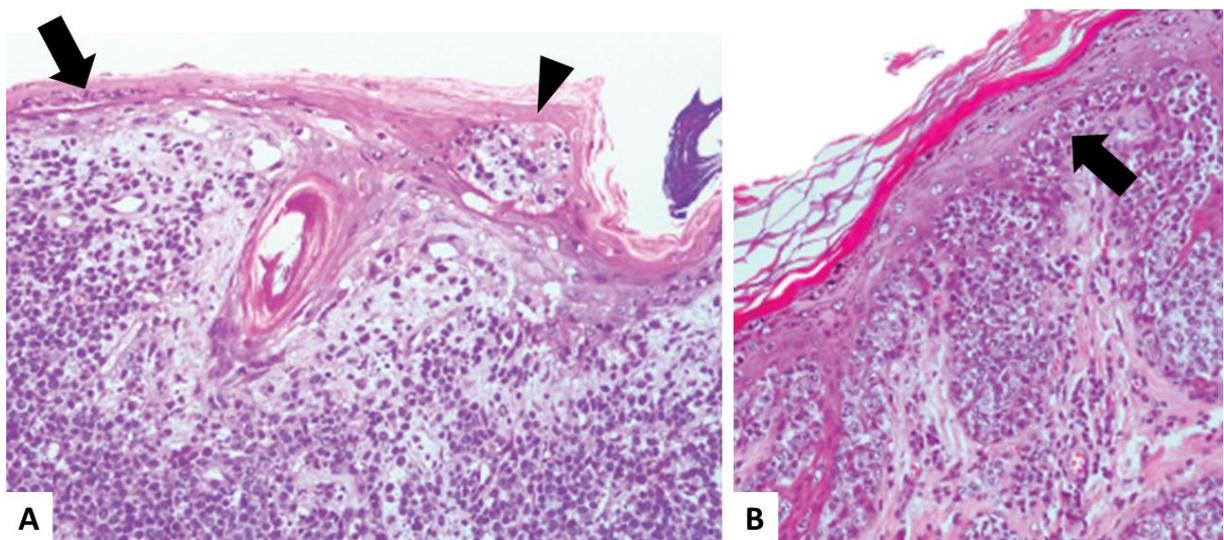


Figura 1 – A e B, linfoma epiteliotrópico em um cão. Notar os linfócitos neoplásicos presentes de forma difusa na derme superficial e invadindo a epiderme (seta), até mesmo formando agregados na forma de microabscesso de Pautrier (ponta de seta). Coloração de HE, objetiva de 20x. Adaptado de Mazaro et al. (2023).

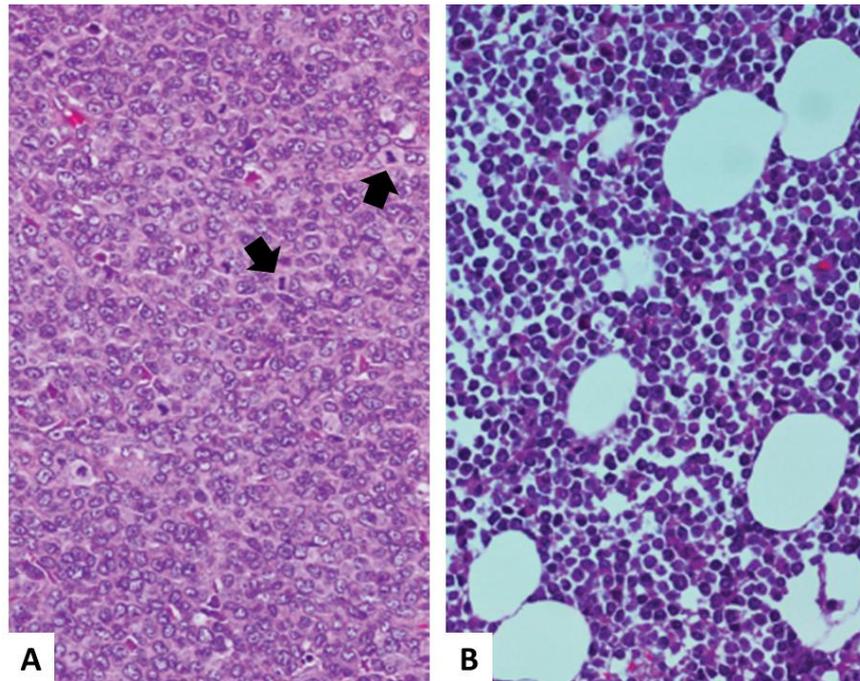


Figura 2 – A, linfoma anaplásico de grandes células T cutâneo em um cão. Pode-se observar grandes linfócitos organizados em manto e figuras de mitose (seta); B, linfoma de células T subcutâneo “tipo-paniculite” em um cão. Nota-se uma importante reposição do tecido subcutâneo por células linfoides neoplásicas. HE, objetiva de 40x. Adaptado de Mazaro et al. (2023).

A literatura é controversa quanto a manifestação mais comum do linfoma cutâneo, uma vez que alguns trabalhos apresentam maior prevalência de forma epiteliotrópica (PONCE et al., 2010; ARAÚJO et al., 2012; AZUMA et al., 2022; HOUTANA; GEINE-ROMANOVA, 2022) e em outros a manifestação não-epiteliotrópica foi mais evidenciada (VEZZALI et al., 2009; DUARTE et al., 2016; MAZARO et al., 2023).

Nos cães, os aspectos macroscópicos tendem a variar de acordo com o local em que as células neoplásicas estão presentes. No linfoma epiteliotrópico, a média de idade de animais acometidos é de 10 anos e sua manifestação geralmente está relacionada a sinais clínicos como eritema, nodulação, ulceração, formação de crostas, placas e descamação (Figuras 3 e 4). Os principais locais de manifestação estão relacionados a pele hirsuta, lábios, coxins e plano nasal (Figura 5), e podem ocorrer de forma individual ou simultânea no mesmo animal (ALBANESE, 2017; DETTWILER et al., 2023).

Raças como Golden Retriever, Cocker Spaniel, Buldogue, Boxers e Scottish Terriers, além de cães sem raça definida, tendem a ter predisposição maior ao desenvolvimento de linfoma cutâneo. Não há uma predisposição por sexo bem estabelecida, mas alguns trabalhos

evidenciaram maior ocorrência em fêmeas do que em caninos machos (CHAN et al., 2017; HENDRICK, 2017; DETTWILER et al., 2023; MAZARO et al., 2023).



Figura 3 - Eritema com descamação e crostas em cão com linfoma epiteliotrópico. Fonte: Adaptado de Albanese (2017).

O linfoma epiteliotrópico tipicamente apresenta um curso clínico com três estágios de manifestação: fase pré-micótica, micótica e tumoral/nodular. Inicialmente, tende a apresentar alopecia, descamação e prurido, o que pode imitar uma variedade de dermatopatias (pré-micótica). Na medida que a doença progride, a pele tende a ficar eritematosa, com hiperqueratinização, ulcerada e exsudativa (micótica). O estágio final é caracterizado pela formação de placas ou nódulos com progressiva ulceração (tumoral/nodular) (VAIL et al., 2013; MAZARO et al., 2023).



Figura 4 – Manifestação cutânea do linfoma epiteliotrópico em um cão. Presença de massas multifocais, eritematosas, exudativas e ulceradas em face. Adaptado de Mazaro et al. (2023).

O termo reticulose pagetoide é utilizado quando o infiltrado neoplásico se limita a epiderme e as estruturas das glândulas anexas e é considerada uma variante do linfoma epiteliotrópico. Do mesmo modo, quando o linfoma epiteliotrópico é acompanhado de envolvimento simultâneo de linfonodos e do sangue periférico, a doença é chamada de Síndrome de Sézary (HENDRICK, 2017).



Figura 5 - Cão com linfoma epiteliotrópico, apresentando áreas de despigmentação nos lábios, plano nasal e em pele periocular. Fonte: Adaptado de Mauldin e Peters-Kennedy (2016).

Amostras citológicas colhidas de lesões nodulares do linfoma epiteliotrópico geralmente apresentam boa celularidade, enquanto amostras provenientes de lesões esfoliativas geralmente tendem a apresentar menor celularidade. Em casos com lesões esfoliativas também podem ser visualizadas células inflamatórias, como neutrófilos, acompanhando as células neoplásicas. A importância disto se dá pelo fato de que grande parte dos linfomas epiteliotrópicos tendem a não apresentar atipias celulares marcantes e a coexistência de células inflamatórias nas lesões tem potencial de direcionar a interpretações diagnósticas indevidas (ALBANESE, 2017).

As lesões nodulares de um linfoma epiteliotrópico são caracterizadas por uma população homogênea de células redondas pequenas a médias, contendo um núcleo redondo e, por vezes, clivado ou apresentando formas irregulares. O tamanho do núcleo tende a ser uniforme, com padrão de cromatina pontilhada, apresentando alta relação núcleo/citoplasma, e citoplasma que varia em sua basofilia de intensa a discreta. Em alguns casos, as células podem aparecer menos diferenciadas, apresentando anisocariose, nucléolos múltiplos volumosos e padrão de cromatina bizarro (ALBANESE, 2017).

O linfoma não-epiteliotrópico tende a apresentar múltiplas lesões localizadas principalmente em derme e subcutâneo, de diferentes tamanhos, com aspecto eritematoso, alopecico e muitas vezes como placas ou nódulos ulcerados. Os nódulos mais superficiais muitas vezes apresentam forma e aparência bizarra, como formato de arco ou serpentinosa (Figura 6). Estes achados clínicos levantam fortemente a suspeita de linfoma cutâneo não-epiteliotrópico, mas não são considerados patognomônicos, uma vez que também aparecem em outras desordens proliferativas, como na histiocitose reativa cutânea/sistêmica (ALBANESE, 2017; HENDRICK, 2017).



Figura 6 - Linfoma não-epiteliotrópico em cão apresentando nódulos e placas serpentinosas, com destaque a placa em formato de “C”. Fonte: Adaptado de Albanese (2017).

O linfoma não-epiteliotrópico costumam possuir células grandes, mais pleomórficas e que, em seu comportamento histológico, é caracterizado pela presença de um infiltrado das células linfoides neoplásicas difuso na derme e panículo e, quando as células estão localizadas no subcutâneo, muitas gotículas lipídicas podem ser coletadas juntamente de um variado número de células linfoides. É comum que as amostras apresentem quantidade considerável de núcleos desnudos e apenas pequena quantidade de células íntegras. Estes achados podem levar ao diagnóstico incorreto de paniculite, que pode ser diferenciado pela alta quantidade de corpúsculos linfoglandulares (fragmentos citoplasmáticos) comumente aparentes no fundo de lâmina e que permitem direcionar o diagnóstico para o linfoma cutâneo (ALBANESE, 2017; WITT et al., 2018; SILVA et al., 2020).

Quando se trata do diagnóstico do linfoma cutâneo, é importante destacar que alguns animais podem apresentar reações inflamatórias linfoides não neoplásicas de causas desconhecidas que geralmente apresentam-se clinicamente como nódulos únicos, placas ou formas descamativas que, no exame citológico, apresentem células linfoides pleomórficas (Figura 7) que podem erroneamente induzir o diagnóstico incorreto de linfoma cutâneo. Casos de linfocitose cutânea e processos inflamatórios linfocíticos bem diferenciados também são considerados diagnósticos diferenciais importantes que devem ser avaliados, principalmente quando a suspeita for linfoma epiteliotrópico (ALBANESE, 2017; ROOK, 2018; ALBANESE et al., 2022).

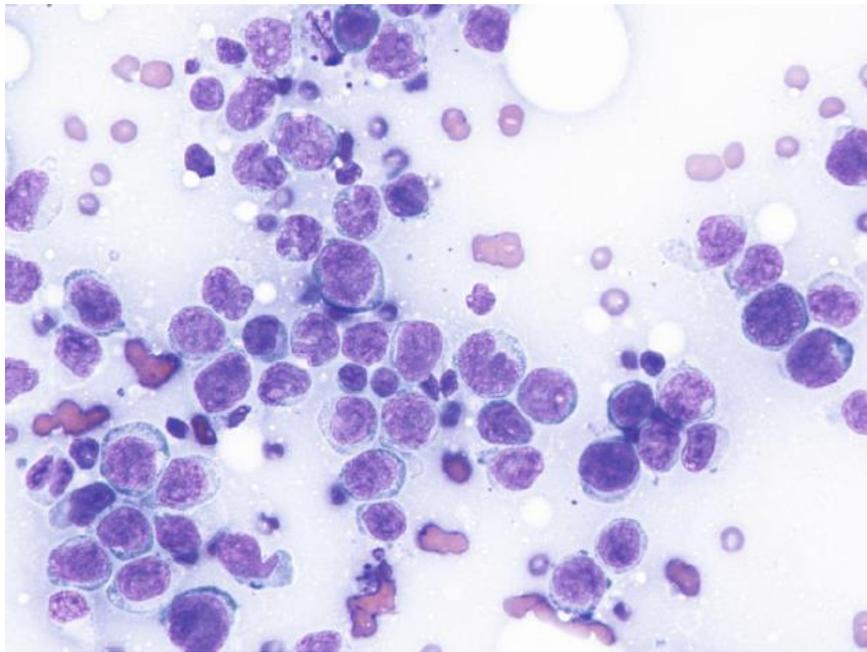


Figura 7 – Citologia de células linfoides não neoplásicas relacionadas a processo inflamatório linfocítico. Presença de células precursoras linfoides em meio a pequenos linfócitos típicos. Adaptado de Albanese (2017).

Mazaro et al. (2023) avaliaram 38 casos de linfomas cutâneos com diagnóstico histopatológico, dos quais 45% foram diagnosticados como epiteliotrópico e 55% como não-epiteliotrópico. Dos casos de linfoma epiteliotrópico, 34% foram considerados compatíveis com micose fungoide, com células neoplásicas de tamanhos intermediários, e 11% como reticulose pagetoide, com células predominantemente grandes. Dos casos de linfoma não-epiteliotrópico, 24% foram considerados linfoma anaplásico de grandes células T (ALTCL), com grandes células, 11% de PTCL-NOS, com células de tamanho intermediário, 10% de linfoma de células T subcutâneo “tipo-paniculite” (SPTCL), com células pequenas a médias, 5% de DLBCL (imunoblástico), com grandes células, 3% de granulomatose linfomatoide, com população mista de pequenos e

médios linfócitos, e 2% de MZL do tecido linfoide associado a mucosa (MALT), com células pequenas a médias.

É importante destacar que mesmo que a literatura aponta que o linfoma epiteliotrópico predominantemente apresenta células neoplásicas pequenas a médias, não é incomum que as células neoplásicas observadas sejam médias e até mesmo grandes. Do mesmo modo, para o linfoma não-epiteliotrópico, que está associado principalmente a células médias e grandes pleomórficas, pode apresentar células neoplásicas pequenas e/a médias, devido as suas diferentes formas de manifestação (FONTAINE et al., 2010; ALBANESE, 2017; AZUMA et al., 2022; MAZARO et al., 2023). O pleomorfismo das células não é suficiente para diferenciar os linfomas entre epiteliotrópico e não-epiteliotrópico, uma vez que esta classificação se deve a localização histológica das células neoplásicas na pele e não ao pleomorfismo, que seria, por exemplo, diferente da classificação que propõe a definição de linfomas de alto e baixo grau (VAIL et al., 2013; VALLI et al., 2016). O tempo de sobrevivência das diferentes formas de manifestação está exposto no Quadro 4.

Quadro 4 - Tempo de sobrevivência (em dias) para cães diagnosticados com linfoma cutâneo, de acordo com a sua forma de manifestação.

Referências	Linfoma Epiteliotrópico						Linfoma Não-Epiteliotrópico			
	Mucose Fungoide		Reticulose Pagetoide		Sem Especificação		ALTCL		PTCL-NOS	
	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T
Azuma et al. (2022) ¹	28	138	3	251			6	659,5	9	353
Dettwiler et al. (2023) ²					176	96				
Chan et al. (2018) ¹					148	130*				

¹A maior parte dos casos dos trabalhos incluem animais que receberam ao menos um tipo de quimioterápico.

²Os casos do trabalho incluem animais tratados com: cirurgia e tratamento suporte, prednisona e tratamento suporte, quimioterapia com fármacos únicos ou múltiplos/associados, ou modalidades de tratamento não relatadas.

*Apenas para manifestação cutânea. A manifestação mucocutânea apresentou tempo de sobrevivência de 491 dias. A média dos casos foi de 264 dias de sobrevivência.

N, número de animais; T, mediana ou tempo médio de sobrevivência; ALTCL, linfoma anaplásico de grandes células T; PTCL-NOS, linfoma de células T periféricas não especificado.

2.3. Tratamento e Prognóstico do Linfoma Cutâneo Canino

O tratamento dos linfomas cutâneos irá depender da apresentação clínica, do tempo de evolução e das características do paciente. Fármacos como a lomustina e a isotretinoína, além do emprego de corticoterapia são citados como ferramentas para o tratamento, tanto na manifestação epiteliotrópica como não-epiteliotrópica (RISBON et al., 2006; LAPRAIS; OLIVRY, 2017;

LORIMIER, 2017; LEE et al., 2018; SILVA et al., 2020; RAMOS et al., 2022; DETTWILER et al., 2023). O Quadro 5 apresenta diferentes tempos de sobrevida para diferentes tratamentos.

Quadro 5 - Tempo de sobrevida (em meses) para cães tratados com diferentes protocolos. Adaptado de Laprais e Olivry (2017).

<i>Referências</i>	Lomustina		Prednisolona		Retinóides		Sem tratamento	
	N	T	N	T	N	T	N	T
Fontaine et al. (2010)	7	6	6	4			3	5
White et al. (1993)					5	11		
Beale e Bolon (1993)							8	3
Dettwiler et al. (2023)	69	5,5	37	3				

N, número de animais; T, mediana ou tempo médio de sobrevida do diagnóstico ao tratamento.

Santoro et al. (2017) evidenciaram que a associação de eletroquimioterapia com lomustina predisps a uma sobrevida superior a 500 dias para casos de linfoma epiteliotrópico nas manifestações de micose fungoide e síndrome de Sézary. Em contrapartida, Duarte et al. (2016) observaram que apenas 53% dos pacientes tratados com lomustina responderam ao tratamento, enquanto 47% obtiveram progressão da doença, o que difere dos resultados encontrados por Laprais e Olivry (2017) que, em uma avaliação sistemática, observaram que pacientes com linfoma epiteliotrópico tratados com lomustina apresentaram remissão completa da doença apenas em 30% dos casos e obtiveram sobrevida média de 6 meses após início da quimioterapia.

É importante destacar que Duarte et al. (2016) justificam que o predomínio de casos de linfoma não-epiteliotrópico (87% dos casos) em seu estudo pode ter justificado o percentual insatisfatório, no olhar dos autores, de responsividade ao tratamento, pois acreditam que esta forma de manifestação tende a ser mais agressiva, como sugere Hendrick (2017), no entanto, os resultados de Laprais e Olivry (2017) tratam de casos de linfoma epiteliotrópico, o que concorda com os achados de Azuma et al. (2022) que observaram menor sobrevida para os casos de linfoma epiteliotrópico (141 dias) do que para casos de linfoma não-epiteliotrópico (374 dias), indicando prognóstico pior para esta forma de manifestação.

Ao avaliar estes dados, pode-se notar que a literatura não é consistente em dizer qual a forma de manifestação do linfoma cutâneo apresenta pior prognóstico ou como o diagnóstico pode direcionar ao melhor tratamento.

3. RELATOS DE CASO

Três cães foram atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (HV-UFMG) com queixa de apresentar lesões cutâneas de evolução crônica.

3.1. Caso 1. Linfoma Epiteliotrópico de Pequenas Células

Um canino, sem raça definida, fêmea, de 12 anos de idade, chegou ao HV-UFMG com histórico de apresentar aumento de volume em região de comissura labial superior, ulcerado, de 6 cm x 5 cm, com prurido que não cessou com tratamento prévio com anti-inflamatório. Além desta observação, não apresentava alterações nos parâmetros vitais. A suspeita clínica inicial foi de mastocitoma e, portanto, foi coletado material por capilaridade para exame citológico do nódulo em lábio e do linfonodo submandibular direito.

Na citologia do nódulo de pele, foi observado fundo de lâmina composto por material amorfo basofílico, concentração discreta de vacúolos de gordura e concentração intensa de hemácias. Presença de concentração intensa de células redondas, compostas por pequenos linfócitos típicos (70%), neutrófilos íntegros (15%), células linfoides médias e grandes (5%), plasmócitos (5%) e macrófagos (5%), com essas últimas frequentemente apresentando figuras de citofagocitose (eritro e leucofagocitose). Foram observadas raras figuras de mitose (uma mitose em cinco campos em objetiva de 40x) (Figuras 8 e 9). Também estavam presentes, em concentração discreta a moderada, fragmentos citoplasmáticos e concentração discreta de células fusiformes a ovaladas apresentando alterações pleomórficas como relação núcleo/citoplasma variável, anisocariose moderada e citoplasma intensamente basofílico. Não foi observada matriz extracelular e microrganismos. Os achados citológicos permitiram concluir que a referida amostra é compatível com proliferação linfocítica, não sendo conclusivo para linfoma cutâneo de pequenas células ou inflamação linfo-plasmocítica. Foram indicados exames complementares.

No exame citológico do linfonodo, foi observado fundo de lâmina composto por material amorfo basofílico, concentração discreta de vacúolos de gordura e concentração intensa de hemácias. Presença de concentração intensa de células linfoides, compostas por pequenos linfócitos típicos (80%), células linfoides médias e grandes (10%), plasmócitos (5%) e macrófagos (5%). Presença de concentração discreta de fragmentos citoplasmáticos. Não foram observadas figuras de mitose e microrganismos. Deste modo, os achados citológicos permitiram

concluir que a referida amostra era sugestiva de linfonodo hiperplásico (linfonodo reativo) (Figura 10).

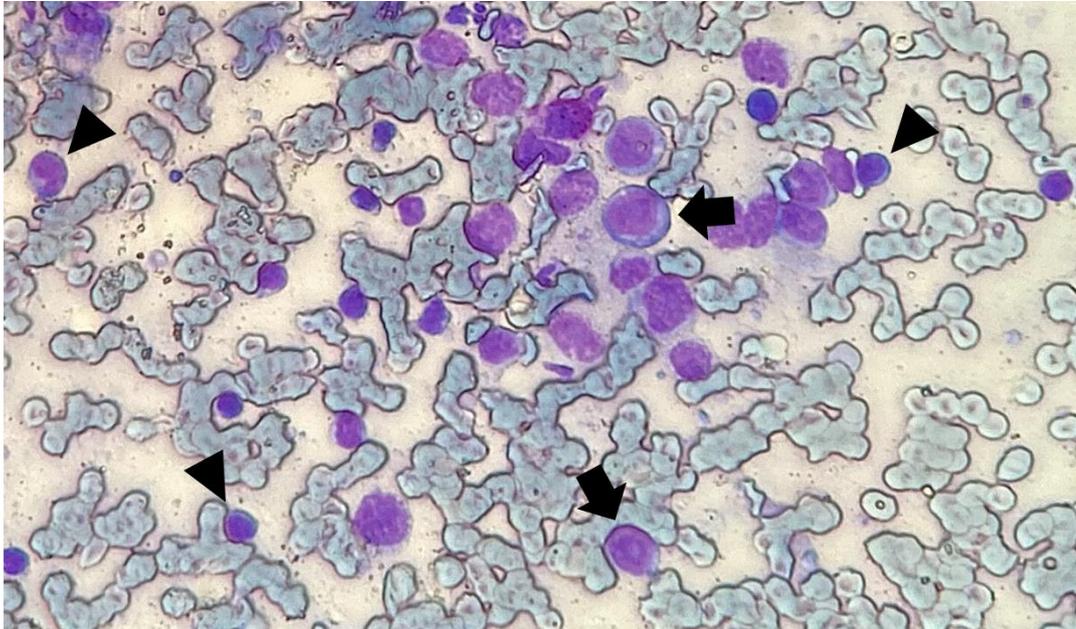


Figura 8 - Exame citológico de nódulo em comissura labial superior do Caso 1. Presença de células linfoides médias a grandes (seta), no entanto há predomínio de pequenos linfócitos (ponta de seta). Objetiva de 40x. Coloração de *Diff-Quik*.

Após o resultado do laudo citológico, o paciente retornou com manutenção do quadro clínico. Foram solicitados hemograma e exames bioquímicos. No hemograma, observou-se hematócrito de 43% (Valor de Referência [VR]: 37%-55%), contagem total de leucócitos apresentando 11.600 células/mm³ (VR: 6.000-17.000) e 248.000 plaquetas/mm³ (VR: 175.000-500.000). Destaca-se ainda a presença de anisocitose discreta, presença de linfócitos reativos e inversão de linfócitos, com 38% de neutrófilos segmentados (4.408 células, VR: 3.000-11.500) e 59% de linfócitos (6.844 células, VR: 1.000-4.800), o que representa uma discreta linfocitose. Na bioquímica sérica, foi observada alteração apenas nas proteínas, com hiperproteinemia por hiperglobulinemia (Proteínas Totais [PT]: 7,74 g/dL, VR: 5,4-7,5, e Globulinas: 5,31 g/dL, VR: 2,7-4,4) foram evidenciadas.

Uma semana após o resultado dos exames, o paciente retornou para coleta de material para exame histopatológico e imunoistoquímico e realização da primeira sessão de quimioterapia de um total de cinco. As duas primeiras sessões foram realizadas a base de Lomustina 20mg, a terceira a base de Vincristina e as duas últimas novamente a base de Lomustina, mas com aumento da dose para 24mg. Já após a primeira sessão, o animal já apresentou melhora clínica, com diminuição moderada da lesão, diminuição da inflamação e normoquesia. Três semanas

após a primeira sessão de quimioterapia, o paciente retorna para a segunda sessão com informação de que a lesão cutânea apresentou aumento de tamanho.

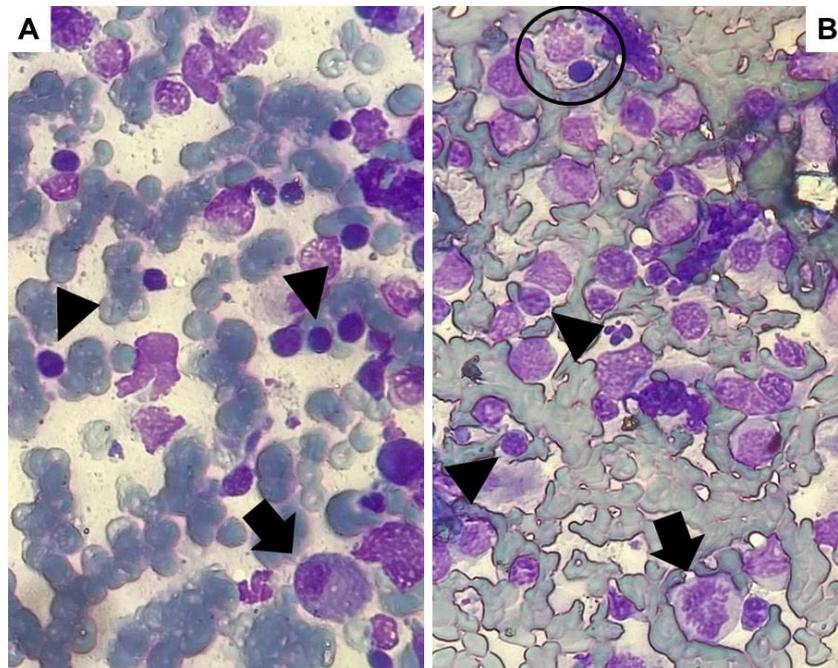


Figura 9 - Exame citológico de nódulo em comissura labial superior do Caso 1. A) Plasmócito (seta) juntamente de pequenos linfócitos (ponta de seta). (B) Presença de mitose atípica (seta), pequenos linfócitos (ponta de seta) e macrófago apresentando figura de citofagocitose (circulado). Objetiva de 40x. Coloração de *Diff-Quik*.

No exame histopatológico, foram avaliados dois nódulos cutâneos de tamanho semelhante, de aproximadamente 0,7 x 0,6 x 0,3cm, que apresentavam superfície acastanhada, macia e lisa ao corte. Como achados microscópicos, destacou-se a presença de neoplasia maligna formando densa faixa em interface, com invasão intraepitelial, caracterizada por linfócitos com núcleos volumosos, hipercoreados, alguns clivados e nucléolos evidentes, citoplasma escasso e numerosas figuras de mitose. Deste modo, os achados histológicos foram consistentes com linfoma cutâneo epiteliotrópico. No exame de imunohistoquímica, as células neoplásicas imunoexpressaram CD3 e não expressaram CD79a, MUM1, CD1a, E-caderina, MHCII. Deste modo, o perfil imunohistoquímico e morfológico favoreceram o diagnóstico de linfoma cutâneo epiteliotrópico de imunofenótipo T.

Na primeira consulta com ciência do diagnóstico histopatológico, o animal apresentou histórico de aumento da lesão cutânea que, diminuía após a quimioterapia e, dias depois, retornava a aumentar. Realiza novo hemograma, com hematócrito de 40%, intensa leucopenia com 1.920

leucócitos totais e 333.000 plaquetas. Paciente realizaria sua terceira sessão de quimioterapia neste dia, mas a sessão foi cancelada devido a mielossupressão.

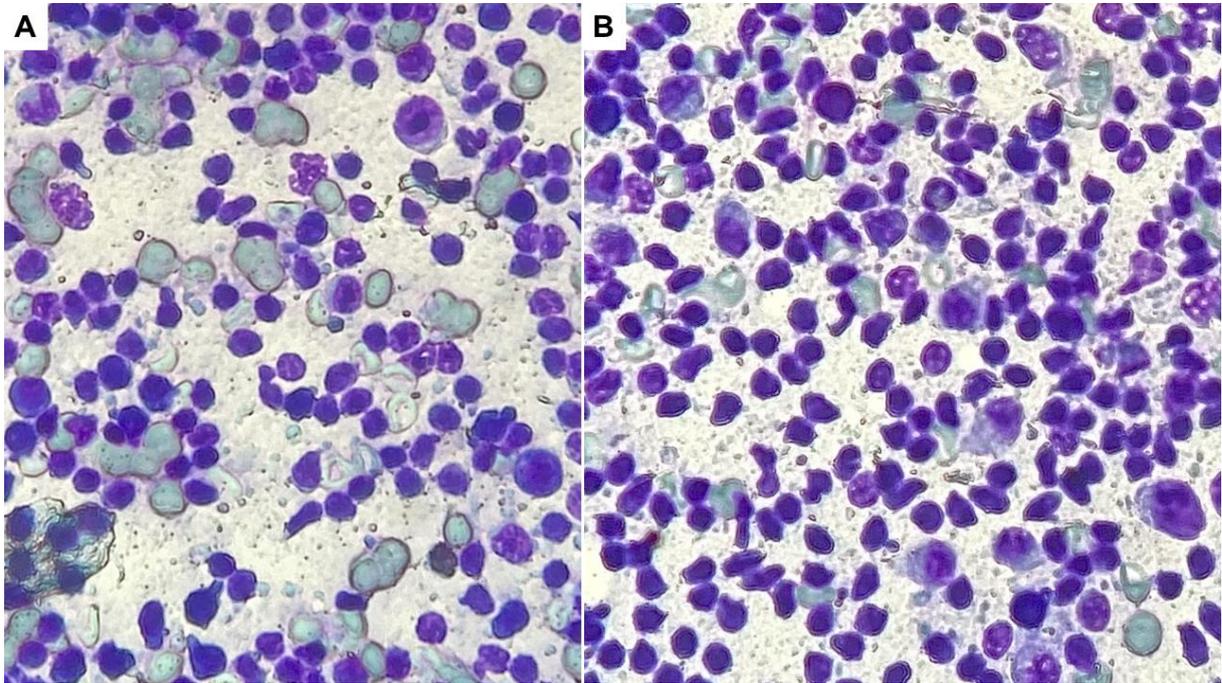


Figura 10 - Exame citológico de linfonodo submandibular direito do Caso 1. Notar predomínio de pequenos linfócitos e presença de células linfoides médias a grandes em proporção sugestiva de reatividade, tanto em A como em B. Objetiva de 40x. Coloração de Diff-Quik. Fonte: arquivo pessoal.

Após uma semana, realiza a terceira sessão de quimioterapia e procedimento cirúrgico para remoção dos nódulos em face e lábio e novo exame histopatológico. O nódulo facial apresentava-se com 3,5x2,5x0,5 cm, esbranquiçado, não ulcerado, irregular e firme. Ao corte, esbranquiçado, sólido e macio com áreas firmes. O nódulo em lábio superior direito possuía 6,5x4x2 cm, esbranquiçado, ulcerado, irregular e firme. Ao corte, esbranquiçado, sólido e macio com áreas firmes.

Com achados histológicos consistentes com sarcoma de células redondas sugestivo de linfoma epiteliotrópico para ambos os nódulos, a avaliação microscópica do exame histopatológico destacou a presença de derme e hipoderme com proliferação neoplásica de células redondas, não encapsulada, sem delimitações precisas e com crescimento invasivo. As células são redondas, individualizadas, arranjadas em manto e por vezes em cordão que se infiltram e separam as fibras de colágenos. O citoplasma é eosinofílico e varia de escasso a moderado, com delimitações bem definidas. Os núcleos são redondos, centrais, com cromatina predominantemente densa e 1 a 3 nucléolos evidentes. A anisocitose e a anisocariose são

intensas e há 15 mitoses em 10 campos na objetiva de 40x. Na interface entre epiderme e derme há áreas de acúmulo e exocitose de linfócitos com raros neutrófilos (abscessos de Pautrier) e há alguns vasos com lúmen preenchido por células neoplásicas. A proliferação neoplásica ultrapassa as margens dos fragmentos avaliados.

Dias após a realização da cirurgia, apresentava-se clinicamente bem, com boa disposição e com parâmetros normais, com normorexia, normodipsia, normoúria e normoquesia. No retorno para realização da quarta sessão de quimioterapia, é relatada presença de nódulo único em abdômen com aparecimento recente. Realiza novo exame citológico que apresentou concentração moderada à intensa de núcleos desnudos e raras células íntegras compostas por pequenos linfócitos e células grandes que apresentam padrão de cromatina grosseiro, nucléolos proeminentes, citoplasma discretamente basofílico e pouco delimitável. Desta forma, o exame citológico obteve resultado não conclusivo por baixa representatividade de células íntegras, mas sugeriu se tratar de neoplasia de células redondas, possivelmente linfoma.

Apresentando apatia discreta e aumento de apetite como únicas alterações clínicas evidentes, paciente retorna para a quinta e última sessão de quimioterapia. Após uma semana, retorna com piora considerável do quadro clínico, apresentando dificuldade respiratória e apatia, com piora na lesão em face. Eutanásia foi considerada e realizada pois o animal não respondeu de forma favorável ao tratamento. O animal apresentou tempo de sobrevivência de 4 meses, do diagnóstico citológico à eutanásia.

3.2. Caso 2. Linfoma Epiteliotrópico de Grandes Células

Um canino, Basset Hound, macho, de 16 anos de idade, chegou ao HV-UFMG com histórico de apresentar nódulos cutâneos que possuíam evolução de um ano, alopecicos, com descamação, sem prurido e com apresentação seca. O paciente não possuía histórico de tratamento nas referidas lesões.

Ao exame físico, não foram observadas alterações dignas de nota além das lesões, exceto a presença de linfonodos submandibulares e poplíteos aumentados de tamanho. A primeira suspeita clínica foi de que o paciente apresentava um quadro de dermatofitose. Portanto, foram coletados materiais para cultura fúngica e recomendado tratamento inicial com solução de xampu antifúngico manipulado a base de Cetoconazol 2%, Óleo de Malaleuca 1%, Hidroviton 3%. O paciente retorna após dois meses e meio da primeira consulta com piora do quadro clínico geral. Apresentava aumento de tamanho de todos os linfonodos palpáveis, perda de peso e

ulcerações nos nódulos cutâneos, com resultado negativo para a cultura de fungos. Suspeitou-se de linfoma cutâneo e foi coletado material para exame citológico.

Na citologia dos nódulos de pele, foi observado fundo de lâmina composto por material amorfo basofílico e concentração moderada de hemácias. Presença de concentração intensa de células redondas livres, possivelmente linfóides, com predomínio de células médias a grandes (>90%), apresentando baixa relação núcleo/citoplasma quando comparada ao pequeno linfócito típico, núcleos ovalados centralizados com contornos regulares, padrão de cromatina grosseiro, nucléolos pouco proeminentes e citoplasma discretamente a moderadamente basofílico e moderadamente delimitável (Figura 11). Foram observadas cinco figuras de mitose em cinco campos em objetiva de 40x (Figura 12). Presença de concentração moderada a intensa de núcleos desnudos livres e concentração discreta de fragmentos citoplasmáticos. Não foi observada matriz extracelular e microrganismos. Os achados citológicos permitem concluir que a referida amostra é sugestiva de linfoma cutâneo de células médias a grandes.

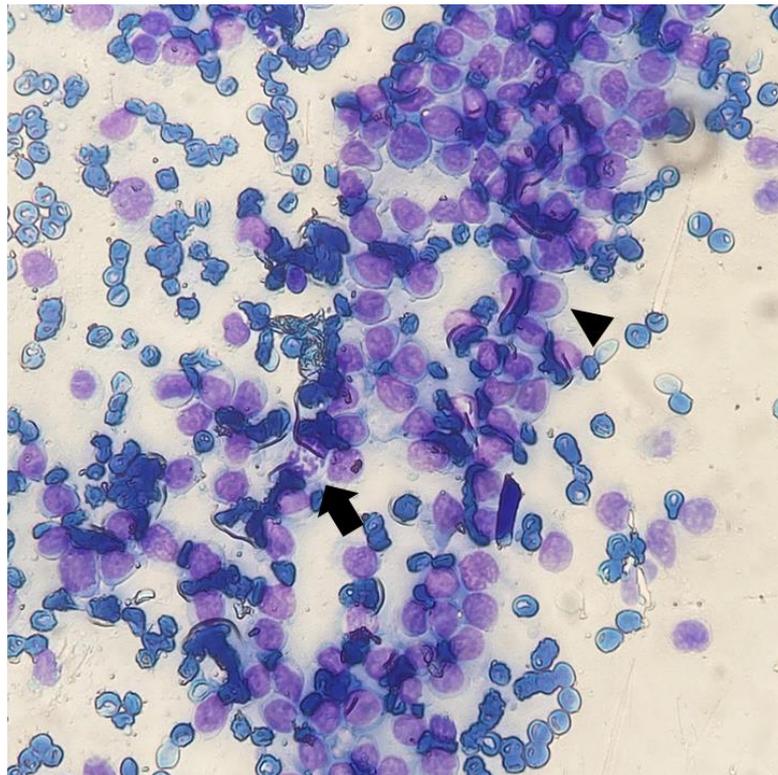


Figura 11 - Células redondas encontradas nos nódulos cutâneos do Caso 2. Em concentração intensa, as células redondas apresentam tamanho médio a grande, diminuição da relação núcleo/citoplasma, núcleos ovalados a arredondados, cromatina grosseira e citoplasma discretamente a moderadamente basofílico (ponta de seta). Notar também a presença de mitose atípica (seta). Objetiva de 40x. Coloração de *Diff-Quik*.

Após o resultado do exame citológico, o paciente retorna com manutenção do quadro clínico. Foi realizada coleta de material de biópsia para exame histopatológico e solicitado hemograma e exames bioquímicos. No hemograma, a série eritróide encontrava-se com todos os parâmetros dentro do intervalo de referência (DIR) (hematócrito 41%), leucograma com contagem total de leucócitos em 10.100 células/mm³ com distribuição diferencial dos leucócitos DIR, porém com presença de linfócitos reativos. No plaquetograma, evidenciou-se contagem total de plaquetas em 303.000 células/mm³, sem alterações dignas de nota. No exame bioquímico, apenas os resultados de Ureia (191,92 mg/dL, VR: 20-56) e FA (17,07 U/L) encontraram-se alterados.

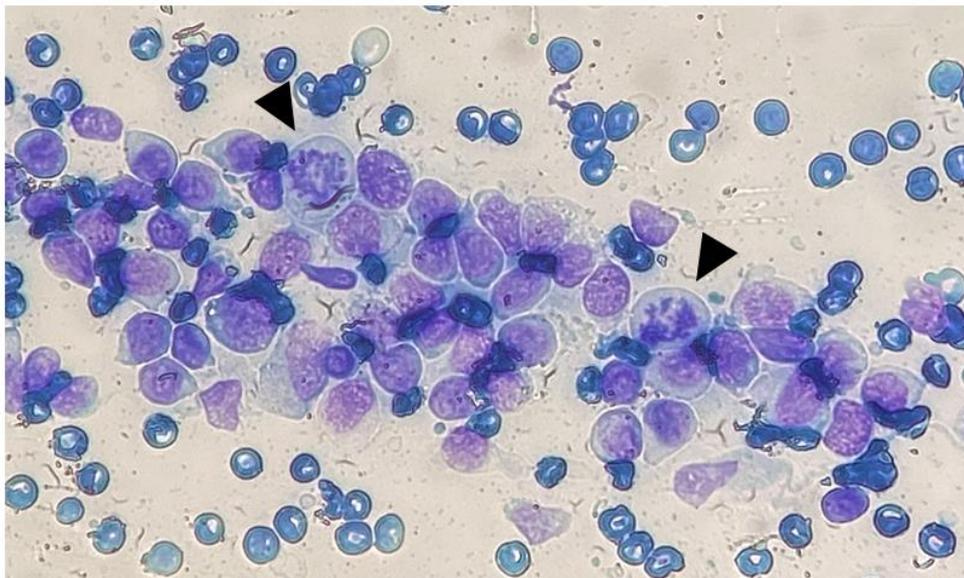


Figura 12 - Mitoses atípicas do Caso 2. Presença de mitoses atípicas (ponta de seta) juntamente das células redondas. Objetiva de 100x. Coloração de *Diff-Quik*.

No exame histopatológico, foi avaliado um nódulo exófito, medindo 3,0cm de diâmetro, macio e acastanhado. Ao corte, sólido e esbranquiçado. Como achados microscópicos, destacou-se a presença de neoplasia de células redondas, não encapsulada, invasiva, arranjada em padrão sólido e separada por escasso estroma fibrovascular. As células neoplásicas têm características morfológicas linfóides e infiltram a camada basal e espinhosa da epiderme e parede de folículos pilosos. As células são grandes e têm citoplasma escasso de limites pouco precisos. Os núcleos são redondos a ovais e têm a cromatina frouxa a finamente pontilhada e nucléolos únicos ou duplos proeminentes. Há moderada anisocitose e anisocariose e média de quatro a cinco mitoses por campo na objetiva de 40x. Células neoplásicas estão presentes nos limites das margens laterais do fragmento analisado. A epiderme apresenta hiperqueratose difusa moderada. Deste modo, os achados histológicos são consistentes com linfoma de células

grandes com grau intermediário de malignidade, com diagnóstico final de linfoma epiteliotrópico.

O paciente retorna para a retirada cirúrgica dos nódulos cutâneos. Após o procedimento cirúrgico e com ciência do diagnóstico histopatológico, o paciente retorna para iniciar a quimioterapia. A primeira sessão de um total de quatro, a base de Lomustina 23mg, com intervalos aproximados de três semanas entre cada sessão. No retorno para a terceira sessão de quimioterapia, o paciente mantém o quadro clínico, mas apresentou ulceração e aumento de tamanho dos nódulos cutâneos, além de prurido.

No dia da quarta e última sessão de quimioterapia, o animal retorna com piora clínica. Foi solicitada a realização de cultura e antibiograma das lesões cutâneas, com crescimento de *Escherichia coli* e *Klebsiella* sp, com resistência de *E. coli* para 16 dos 19 antimicrobianos testados, e resistência de *Klebsiella* sp para 18 dos 19 antimicrobianos testados, com o único antimicrobiano não resistente possuindo resultado “intermediário” (Figura 13).

Método CULTURA BACTERIOLÓGICA		Método CULTURA BACTERIOLÓGICA	
Material: Swab de lesões cutâneas		Material: Swab de lesões cutâneas	
	Resultado		Resultado
Cultura Anaeróbios	: <i>Escherichia coli</i> + <i>Klebsiella</i> sp	Cultura Aeróbios	: <i>Escherichia coli</i> + <i>Klebsiella</i> sp
Método ANTIBIOGRAMA		Método Antibiograma	
	Resultado		Resultado
Amoxicilina 10 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Amoxicilina 10 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Amoxicilina + Ácido Clavulânico 30 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Amoxicilina + Ácido Clavulânico 30 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Ampicilina 10 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Ampicilina 10 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Azitromicina 15 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Azitromicina 15 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Cefadroxila 30 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Cefadroxila 30 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Cefalexina 30 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Cefalexina 30 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Cefalotina 30 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Cefalotina 30 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Ceftriaxona 30 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Ceftriaxona 30 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Ciprofloxacina 5 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Ciprofloxacina 5 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Cloranfenicol 10 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Cloranfenicol 30 MCG.	: Intermediário - <i>Klebsiella</i>
Doxiciclina 30 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Doxiciclina 30 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Enrofloxacina 10 MCG.	: Sensível - <i>E. coli</i>	Enrofloxacina MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Gentamicina 10 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Gentamicina 10 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Neomicina 30 MCG.	: Sensível - <i>E. coli</i>	Neomicina 30 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Norfloxacina Nicotinato 10 MCG.	: Sensível - <i>E. coli</i>	Norfloxacina Nicotinato MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Oxacilina 1 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Oxacilina 1 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Rifampicina 5 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Rifampicina 5 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Sulfametoxazol 23,75/ 1,25 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Sulfametoxazol +Trimetopim 23,75/ 1,25 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>
Tobramicina 30 MCG.	: Resistente - <i>E. coli</i>	Tobramicina 10 MCG.	: Resistente - <i>Klebsiella</i>

Figura 13 - Cultura e antibiograma das lesões cutâneas do Caso 2. Fonte: Laboratório Veterinário CDMA (Centro de Diagnóstico e Monitoramento Animal).

Três semanas após a quarta sessão de quimioterapia, o animal apresentou piora no quadro clínico, com evolução das lesões e aparecimento de miíase em alguns dos nódulos cutâneos remanescentes. Um novo hemograma apresentou discreta anemia (hematócrito 36%) com

moderada anisocitose, leucograma com 14.800 células/mm³ com discreto desvio à esquerda (444 neutrófilos bastonetes) e presença de monócitos ativados, além de 254.000 plaquetas. Exames bioquímicos do mesmo dia também apresentaram aumento das concentrações de Ureia (168,78mg/dL) e Amilase (1672,48U/L), e diminuição das concentrações de PT (4,86g/dL) e glicose (69,1mg/dL, VR: 76-119). Após um mês, paciente retornou debilitado e anorético e foi encaminhado para eutanásia. O animal apresentou tempo de sobrevivência de 6 meses, do diagnóstico citológico à eutanásia.

3.3. Caso 3. Linfoma Não-Epiteliotrópico

Um canino, sem raça definida, fêmea, de 3 anos de idade, chegou ao HV-UFMG sob queixa de apresentar nódulos cutâneos difusamente distribuídos pelo corpo com pelo menos 8 meses de evolução. Possuía histórico de ter realizado tratamento com corticoide, com regressão dos nódulos, que retornam a crescer com o fim do tratamento. No momento da primeira consulta estava realizando tratamento com corticoide (prednisona 20mg). Nos 15 dias anteriores à consulta, os nódulos cutâneos retornaram e foi observado aumento de volume em região de olho esquerdo.

Ao exame clínico, paciente não apresentou alterações dignas de nota nos parâmetros vitais, com exceção de mucosas levemente hipocoradas e linfonodo poplíteo esquerdo aumentado de tamanho. Além disso, foi evidenciada uma massa exuberante, macia, avermelhada, na conjuntiva bulbar e palpebral, ocluindo a visibilidade do olho esquerdo, além de nódulos cutâneos circunscritos, macios, distribuídos por todo o corpo do animal, com diâmetros variando de 1 cm a 10 cm (nódulo maior na região cervical dorsal), e massa irregular, firme, eritematosa na face medial do membro pélvico esquerdo. Solicitou-se exame de citologia, hemograma e bioquímico.

No exame citológico de um nódulo parietal circunscrito, macio, de aproximadamente 5 cm de diâmetro e de um nódulo inguinal com características semelhantes, foi observado fundo de lâmina composto por material amorfo basofílico, concentração intensa de vacúolos de gordura e concentração discreta de hemácias. Presença de concentração intensa de núcleos desnudos e células rompidas e concentração discreta a moderada de células íntegras. Essas últimas são células redondas a ovaladas livres, sugestivas de células linfóides médias a grandes, apresentando relação núcleo/citoplasma diminuída em relação ao pequeno linfócito típico, núcleos ovalados excêntricos frequentemente com contornos irregulares e ocasionalmente recortados, padrão de cromatina grosseiro, nucléolos pouco proeminentes e citoplasma

moderadamente basofílico e ocasionalmente multivacuolizado (Figura 14). Presença de células binucleadas e figuras de mitose atípicas (mais que cinco mitoses em cinco campos em objetiva de 40x) (Figura 15). Presença de concentração discreta de fragmentos citoplasmáticos. Não foram observadas células inflamatórias e/ou microrganismos.

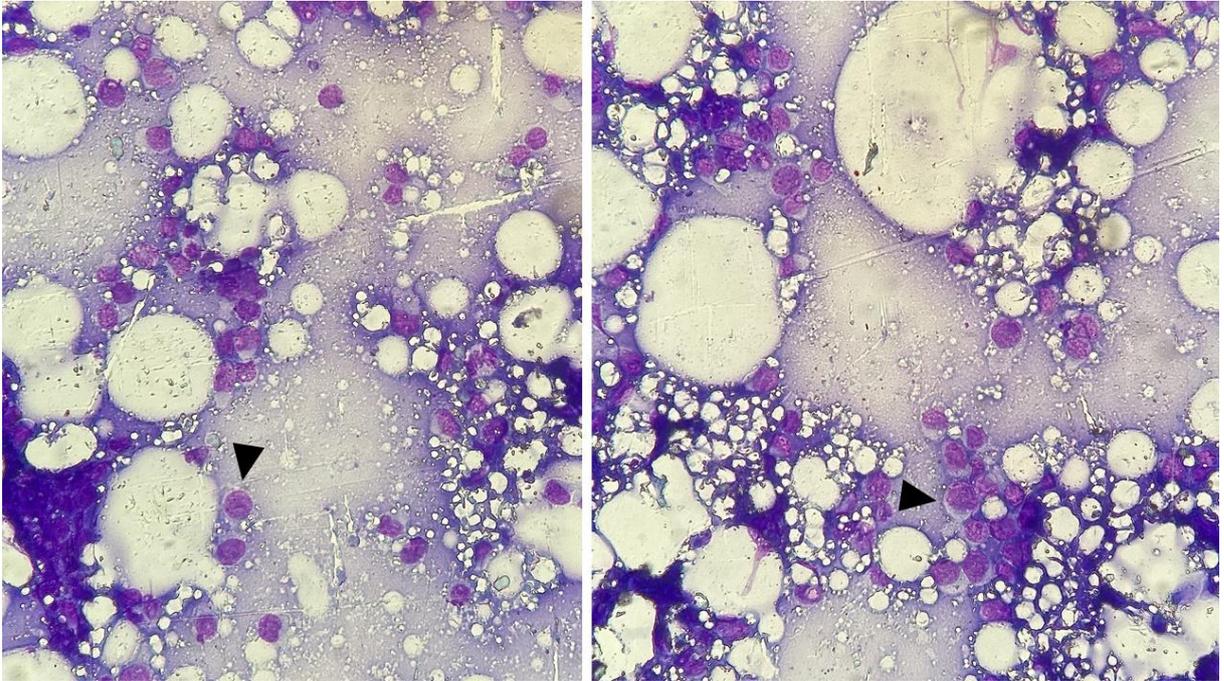


Figura 14 - Células redondas a ovaladas evidenciadas nas amostras citológicas de nódulos cutâneos do Caso 3. Células redondas a ovaladas, com relação núcleo/citoplasma diminuída, núcleos ovalados excêntricos frequentemente com contornos irregulares e ocasionalmente recortados, padrão de cromatina grosseiro, nucléolos pouco proeminentes e citoplasma moderadamente basofílico e ocasionalmente multivacuolizado. Notar a presença de concentração intensa de vacúolos de gordura, que sugere que há conexão com subcutâneo. Objetiva de 40x. Coloração de *Diff-Quik*.

O exame citológico da massa presente em olho esquerdo apresenta as mesmas características descritas acima, com exceção de que apresentava concentração moderada a intensa de células inflamatórias, das quais predominavam neutrófilos íntegros (>80%). Os achados citológicos permitem concluir que as referidas amostras são sugestivas de linfoma cutâneo de células médias a grandes, possivelmente linfoma cutâneo não-epiteliotrópico de células médias a grandes.

No hemograma, foi evidenciada anemia (hematócrito 33%) normocítica normocrômica, com 10.000 leucócitos totais com distribuição diferencial DIR e 287.000 plaquetas/mm³. Nos exames bioquímicos, notou-se aumento das concentrações de ALT (267,0 U/L), Aspartato Aminotransferase (AST) (227,0 U/L), Bilirrubina Total (1,82 mg/dL, VR: 0,1-0,6) e Indireta

(1,73mg/dL, VR: 0,1-0,3), Creatinoquinase (CK) (287,0 U/L), FA (1209,0 U/L), Gama-Glutamil Transferase (GGT) (56,0 U/L) e Lactato Desidrogenase (LDH) (1509,0 UI/L).

Realiza a primeira e única sessão de quimioterapia, a base de Lomustina 20mg oral e, no dia seguinte à quimioterapia, coleta-se material para biópsia. Ao exame histopatológico, foi evidenciada presença de proliferação de células redondas, arranjadas em manto, que se estende da derme superficial até a derme profunda, apresentando alta atividade juncional sem invadir a epiderme. As células são arredondadas, têm limites celulares parcialmente distintos e citoplasma eosinofílico em moderada quantidade. Os núcleos são redondos a ovalados, centrais ou levemente deslocados para a periferia e têm a cromatina densa e nucléolos pouco evidentes. Há necrose individual de células. O pleomorfismo é moderado e há quatro a cinco mitoses em dez campos de maior aumento. São observadas células neoplásicas nos limites do fragmento avaliado. A epiderme está mais delgada e são observadas crostas e pústulas. Deste modo, os achados histológicos são consistentes com sarcoma de células redondas sugestivo de linfoma não epiteliotrópico.

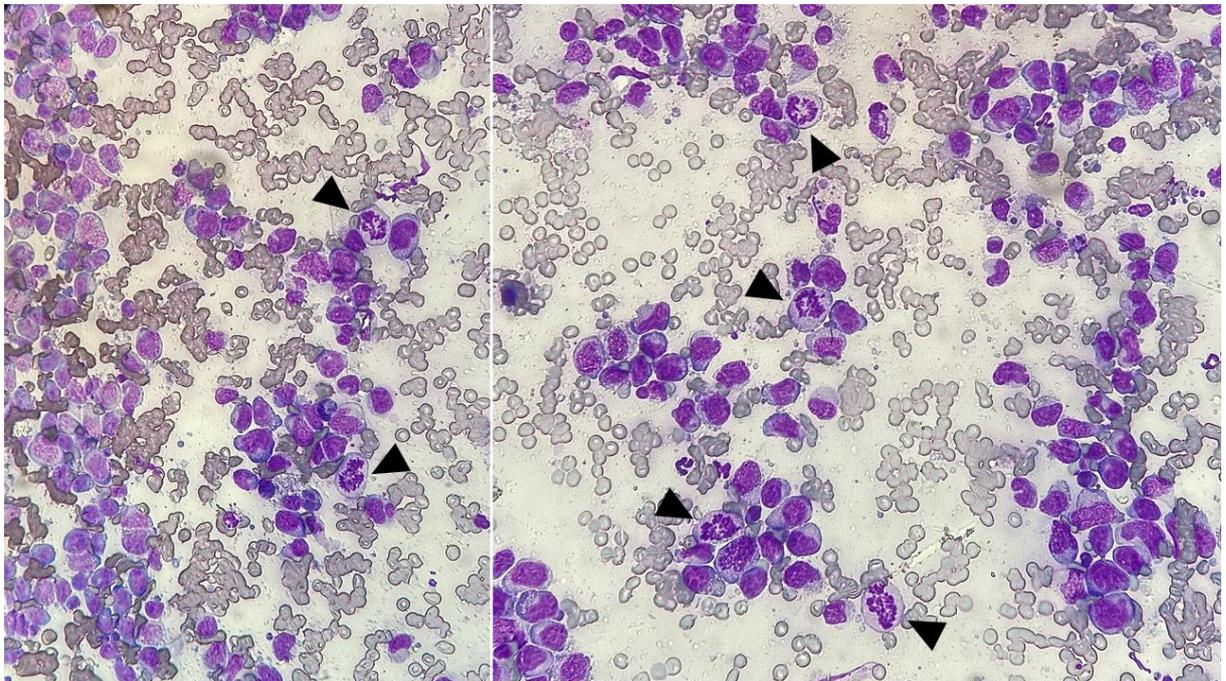


Figura 15 - Presença mitoses atípicas nas amostras citológicas de nódulos cutâneos do Caso 3. Objetiva de 40x. Coloração de *Diff-Quik*.

Após os resultados dos últimos exames, não há mais informações a respeito do paciente. O animal apresentou tempo de sobrevivência estimada de 2 semanas, do diagnóstico citológico aos últimos dados obtidos.

4. DISCUSSÃO

O linfoma cutâneo é uma neoplasia de células redondas caracterizada pela presença de células linfoides neoplásicas nos diferentes estratos da pele. Quando mais superficial, com acometimento da epiderme e derme, é classificado como epiteliotrópico e, quando mais profundo, com acometimento da derme e subcutâneo, é classificado como não-epiteliotrópico (MILLER et al., 2012).

Dos casos de linfoma cutâneo presentes no trabalho, dois animais (2/3) receberam a classificação de linfoma epiteliotrópico e um caso (1/3) foi classificado como não-epiteliotrópico, o que é semelhante a prevalência evidenciada por Azuma et al. (2022) e Houtana e Geine-Romanova (2022). Destes casos, haviam duas fêmeas (Caso 1 e 3) e um macho (Caso 2), concordando com alguns trabalhos que evidenciaram maior acometimento de fêmeas (CHAN et al., 2018; DETTWILER et al., 2023), apesar de ainda não haver consenso a respeito desta prevalência e de o presente trabalho possuir apenas três casos.

A idade dos animais acometidos por linfoma epiteliotrópico é compatível com os dados da literatura que indicam prevalência de animais com idade superior aos 10 anos (CHAN; et al., 2018; DETTWILER et al., 2023; MAZARO et al., 2023). O mesmo não acontece com o caso de linfoma não-epiteliotrópico, que apresentou idade de 3 anos, que é inferior à média citada comumente na literatura, que tende a ser maior que 8 anos (WITT et al., 2018; SILVA et al., 2020).

O Caso 1 e o Caso 2 do presente trabalho foram considerados linfoma epiteliotrópico devido ao fato de que, no exame histopatológico de ambos os casos, havia acometimento de epiderme pelas células linfoides neoplásicas. Em contrapartida, o Caso 3 apresentou células neoplásicas em região que se estendia da derme superficial à derme profunda, mas sem acometer a epiderme, o que direcionou o diagnóstico para linfoma não-epiteliotrópico.

Das diferentes formas de manifestação clínica citadas na literatura do linfoma epiteliotrópico, pode-se notar que o paciente do Caso 1 apresentou a forma mucocutânea da doença, enquanto o paciente do Caso 2 apresentou a forma clássica da micose fungoide, a manifestação cutânea. Clinicamente, o primeiro caso apresentou apenas aumento de volume em comissura labial, ulcerado e com prurido, enquanto o segundo caso apresentou nódulos cutâneos, alopecicos e com descamação. Esses achados são consistentes com as formas de apresentação clássicas do linfoma epiteliotrópico, conforme exposto por Mazaro et al. (2023) e Chan et al. (2018).

Os achados clínicos e citológicos do Caso 1 demonstram a importância do diagnóstico citológico, uma vez que a suspeita inicial foi de mastocitoma. Apesar disso, e como ocorreu no presente caso, a citologia pode ter dificuldade em estabelecer o diagnóstico do linfoma cutâneo quando o mesmo se apresenta com predomínio de células pequenas, principalmente quando estas estão acompanhadas de células inflamatórias em quantidade considerável, conforme aponta Albanese (2017) e Albanese et al. (2022). No entanto, foi capaz de descartar a suspeita inicial e direcionar os clínicos a um acompanhamento do caso e a realizar exame histopatológico. A dificuldade encontrada na sugestão diagnóstica do Caso 1 não ocorre no Caso 2, pois as células apresentavam-se em maior quantidade e proporção, além de que possuíam tamanho médio a grande, tal qual observaram Bhang et al. (2006) e Mazaro et al. (2023) ao avaliarem casos de micose fungoide e reticulose pagetoide.

Destaca-se ainda que, no Caso 2, a suspeita inicial foi de que o paciente apresentava doença fúngica e, por dois meses, recebeu tratamento clínico para isso. A suspeita de linfoma cutâneo só ocorreu após o retorno do paciente, ao apresentar piora clínica. A evolução do quadro clínico sugere progressão do quadro de micose fungoide das fases pré-micótica a fase micótica, do mesmo modo que Mazaro et al. (2023) evidenciaram em alguns animais de seu trabalho. Novamente é destacada a importância do exame citológico que, possivelmente, apontaria para a possibilidade de linfoma cutâneo já nas primeiras consultas do Caso 2, permitindo o emprego de um tratamento adequado e precoce.

Um dos fatores que pode ter progredido para a piora do quadro clínico do Caso 2 é o fato de o paciente apresentar lesões infeccionadas por bactérias resistentes a maioria dos antimicrobianos utilizáveis, que, associado aos efeitos colaterais observados pela quimioterapia por Lomustina, pode ter contribuído pela piora do prognóstico nos últimos meses de vida do paciente, o que concorda com os achados de Laprais e Olivry (2017).

Amostras provenientes de casos de linfoma não-epiteliotrópico na citologia podem apresentar grande quantidade de núcleos rompidos (desnudos) e grande quantidade de vacúolos de gordura no fundo de lâmina, devido à localização das células neoplásicas (ALBANESE, 2017; SILVA et al., 2020; WITT et al., 2018). Além disso, geralmente apresentam células linfoides neoplásicas de tamanhos médios a grandes ou grandes e estão comumente relacionados a manifestação cutânea do DLBCL, ALTCL e o PTCL-NOS, conforme evidenciaram Mazaro et al. (2023). Estes achados foram observados no exame citológico do Caso 3, o que permitiu sugerir a possibilidade de linfoma não-epiteliotrópico.

Mazaro et al. (2023) apontam que o linfoma não-epiteliotrópico ainda pode apresentar células linfoides pequenas a médias, como nos casos relacionados ao SPTCL e MZL-MALT, e o linfoma epiteliotrópico pode conter células médias ou grandes, como nos casos de micose fungoide e reticulose pagetoide, respectivamente, que são achados semelhantes aos encontrados por Bhang et al. (2006) que observaram a presença de células médias a grandes em casos de linfoma epiteliotrópico.

Estes achados, associados aos observados no presente trabalho, permitem levantar a discussão que, muitas vezes, o pleomorfismo das células não é suficiente para sugerir na citologia uma diferença entre os linfomas epiteliotrópico e não-epiteliotrópico, haja vista que esta classificação se deve a localização histológica das células neoplásicas na pele e não ao pleomorfismo, que seria, por exemplo, diferente da classificação que propõe a definição de linfomas de alto e baixo grau (VAIL et al., 2013; VALLI et al., 2016).

A literatura sugere que o prognóstico do linfoma epiteliotrópico tende a ser ruim, uma vez que a mediana de sobrevida na espécie canina tende a estar próxima dos 4 a 6 meses após o diagnóstico com tratamento e 3 a 5 meses sem tratamento (BEALE; BOLON, 1993; FONTAINE et al., 2010; AZUMA et al., 2022; DETTWILER et al., 2023).

Os dois casos de linfoma epiteliotrópico do presente estudo apresentaram tempo de sobrevida semelhante ao apontado pela literatura, com o primeiro caso obtendo sobrevida de 4 meses após o diagnóstico, enquanto o segundo apresentou 6 meses de sobrevida, do diagnóstico citológico à eutanásia. Estes dados de sobrevida diferem dos encontrados por Chan et al. (2018), que observou sobrevida maior para casos que apresentavam manifestação mucocutânea em relação a manifestação cutânea, uma vez que o Caso 1 apresentou sobrevida menor que o Caso 2.

Ao avaliar a taxa de sobrevida do linfoma epiteliotrópico, Laprais e Olivry (2017) sinalizam para o fato de que, em muitos casos, o óbito dos pacientes está relacionado com a eutanásia por conta da característica de os pacientes apresentarem piora progressiva do quadro, o que justifica a sobrevida e causa do óbito de ambos os casos de linfoma epiteliotrópico do presente trabalho.

Quando se considera a sobrevida de casos de linfoma não-epiteliotrópico, alguns trabalhos apontam para uma média próxima de um ano, com tratamento (WITT et al., 2018; AZUMA et al., 2022), no entanto, para o Caso 3, não se obteve retorno do paciente após duas semanas, o que pode indicar tanto um abandono do tratamento como óbito do animal.

O exame citológico proporcionar apenas a informação de que se trata de um linfoma cutâneo deve ser considerado de grande valia, uma vez que se trata de um exame com custo mais acessível para o tutor do que quando comparado a uma biópsia, possui tempo de processamento e fornecimento de resultado mais rápido, além de auxiliar o clínico na tomada de decisão, pois descarta doenças fúngicas, reações de hipersensibilidade, reações inflamatórias/infecciosas e outras doenças proliferativas ou neoplasias que possuem apresentação clínica semelhante. Além disso, o exame citológico pode ser utilizado como ferramenta para acompanhar a evolução do quadro clínico e o curso da doença.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao avaliar os dados clínicos dos três casos relatados, os resultados citológicos e histopatológicos e informações obtidas na literatura, pode-se inferir que o exame citológico é uma ferramenta bastante adequada para o diagnóstico e estadiamento do linfoma cutâneo, seja ele classificado como epiteliotrópico ou não-epiteliotrópico. Isso se deve ao fato de que o exame citológico pode proporcionar resultado satisfatório e fundamental para o delineamento clínico do paciente ao excluir importantes diagnósticos diferenciais, indicar a morfologia das células, ao mesmo tempo que oferece um resultado mais rápido que as técnicas histopatológicas devido ao curto tempo de processamento necessário das amostras.

As limitações da técnica citológica se devem ao fato de que a classificação de “epiteliotrópico” e “não-epiteliotrópico” utilizada para linfomas cutâneos é apenas proposta pelo exame histopatológico. No entanto, a literatura é controversa ao indicar qual classificação possui pior prognóstico, além de que células de tamanhos diferentes podem estar presentes em ambas as classificações, não sendo características de um ou outro tipo de classificação.

Portanto, até que a literatura apresente dados consistentes de que uma classificação apresente pior prognóstico do que outra, proporcionar um resultado inicial compatível com linfoma cutâneo pode ser suficiente para auxiliar o clínico na tomada de decisão. E isso pode ser proposto pelo exame citológico.

REFERÊNCIAS

- ALBANESE, F. Cytology of Skin Tumours. In: ALBANESE, F. (Ed.). . **Canine and Feline Skin Cytology**. 1st. ed. [s.l.] Springer International Publishing Switzerland, 2017. p. 291–490.
- ALBANESE, F. et al. Feline and Canine Cutaneous Lymphocytosis: Reactive Process or Indolent Neoplastic Disease? **Veterinary Sciences**, v. 9, n. 26, p. 1–16, 2022.
- ARAÚJO, M. R. et al. Histomorphological and immunohistochemical characterization of 172 cutaneous round cell tumours in dogs. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 32, n. 8, p. 772–780, 2012.
- AZUMA, K. et al. Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 20, n. 1, p. 118–126, 2022.
- BEALE, K.; BOLON, B. Canine cutaneous lymphosarcoma: epitheliotropic and non-epitheliotropic, a retrospective study. In: IHRKE, P.; MASON, I.; WHITE, S. (Eds.). . **Advances in veterinary dermatology**. 2. ed. [s.l.] New York: Pergamon Press, 1993. p. 273–284.
- BHANG, D. H. et al. Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. **Journal of Veterinary Science**, v. 7, n. 1, p. 97–99, 2006.
- CHAN, C. M.; FRIMBERGER, A. E.; MOORE, A. S. Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 148 cases (2003–2015). **Veterinary Dermatology**, v. 29, n. 2, p. 154–e59, 2018.
- DETTWILER, M. et al. Prognostic clinical and histopathological features of canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma. **Veterinary Pathology**, v. 60, n. 2, p. 162–171, 2023.
- DUARTE, A. R. et al. Clinical and laboratorial evaluation of dogs with cutaneous lymphoma treated with lomustine. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 53, n. 1, p. 39–47, 2016.
- FONTAINE, J.; HEIMANN, M.; DAY, M. J. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 267–275, 2010.
- HENDRICK, M. J. Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN, D. J. (Ed.). . **Tumors in Domestic Animals**. 2nd. ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc, 2017. p. 142–175.
- HOUTANA, I. M. VAN; GEINE-ROMANOVA, L. Retrospective Analysis of 101 Canine Lymphoma Cases Diagnosed in Surgical biopsies in Latvia (2011-2020). **Rural Sustainability Research**, v. 48, n. 343, p. 1–8, 2022.
- LAPRAIS, A.; OLIVRY, T. Is CCNU (lomustine) valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs? A critically appraised topic. **BioMed Central Veterinary Research**, v. 13, n. 61, p. 1–4, 2017.
- LEE, G. et al. Clinical response to isotretinoin and interferon- α of two dogs with cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a case report. **BioMed Central Veterinary Research**, v.

14, n. 382, p. 1–6, 2018.

LORIMIER, L. DE. Updates on the Management of Canine Epitheliotropic Cutaneous T-Cell Lymphoma. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 36, n. 11, p. 213–228, 2017.

MAULDIN, E. A.; PETERS-KENNEDY, J. Integumentary System. In: MAXIE, M. G. (Ed.). **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 6th. ed. [s.l.] Elsevier, 2016. p. 509–736.

MAZARO, R. D. et al. Epidemiological, anatomopathological, and immunophenotypical aspects of cutaneous lymphomas in dogs. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 43, n. Cccv, p. 1–16, 2023.

MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. Neoplastic and Non-Neoplastic Tumors. In: MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. (Eds.). **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 7th. ed. [s.l.] Elsevier, 2012. p. 1566–1714.

PONCE, F. et al. A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. **Veterinary Pathology**, v. 47, n. 3, p. 414–433, 2010.

RAMOS, S.; MACFARLANE, M.; POLTON, G. Isotretinoin treatment of 12 dogs with epitheliotropic lymphoma. **Veterinary Dermatology**, v. 33, n. 4, p. 345–351, 2022.

RISBON, R. E. et al. Response of Canine Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma to Lomustine (CCNU): A Retrospective Study of 46 Cases (1999–2004). **J Vet Intern Med**, v. 20, p. 1389–1397, 2006.

ROOK, K. A. Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis. **Vet Clin Small Anim**, p. 1–15, 2018.

SANTORO, D. et al. Total skin electron therapy as treatment for epitheliotropic lymphoma in a dog. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 2, p. 246-e65, 2017.

SEELIG, D. M. et al. The comparative diagnostic features of canine and human lymphoma. **Veterinary Sciences**, v. 3, n. 2, 2016.

SILVA, H. D. C. et al. Cutaneous non-epitheliotropic large T-cell lymphoma in an english bulldog. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 13, n. 3, p. 622–627, 2020.

SUEIRO, F. A. R.; ALESSI, A. C.; VASSALLO, J. Canine lymphomas: A morphological and immunohistochemical study of 55 cases, with observations on p53 immunoexpression. **Journal of Comparative Pathology**, v. 131, n. 2–3, p. 207–213, 2004.

VAIL, D. M.; PINKERTON, M. E.; YOUNG, K. M. Hematopoietic Tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. (Eds.). **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5th. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2013. p. 608–678.

VALLI, V. E.; BIENZLE, D.; MEUTEN, D. J. Tumors of the Hemolymphatic System. In: MEUTEN, D. J. (Ed.). **Tumors in Domestic Animals**. 5th. ed. [s.l.] John Wiley & Sons, Inc, 2017. p. 203–321.

VALLI, V. E. O. et al. Hematopoietic System. In: MAXIE, M. G. (Ed.). . **Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. Volume 3**. 6th. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2016. p. 102–268.

VEZZALI, E. et al. Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 8, n. 1, p. 38–49, 2009.

WHITE, S. et al. Use of isotretinoin and etretinate for the treatment of benign cutaneous neoplasia and cutaneous lymphoma in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v. 202, p. 387–391, 1993.

WITT, S. et al. Nichtepitheliotropes malignes B-Zell-Lymphom mit atypischer Spindelzellmorphologie bei einem Weimaraner. **Tierärztliche Praxis Kleintiere**, v. 46, n. 7, p. 119–125, 2018.