

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

Laura Moreira Bastos

**DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LEUCEMIA LINFÓIDE
AGUDA E LINFOMA MULTICÊNTRICO CANINO: RELATO DE CASO**

Belo Horizonte

2023

Laura Moreira Bastos

**DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LEUCEMIA LINFÓIDE
AGUDA E LINFOMA MULTICÊNTRICO CANINO: RELATO DE CASO**

Monografia de especialização apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Clínica Médica de Animais de Companhia.

Tutor: Prof. Dr. Rubens Antônio Carneiro

Belo Horizonte

2023

B327d Bastos, Laura Moreira, 1996-
Desafios no diagnóstico diferencial entre leucemia linfóide aguda e linfoma multicêntrico canino: relato de caso / Laura Moreira Bastos. – 2023.

41 f.
Inclui bibliografia: f. 32-37.

Tutor: Rubens Antônio Carneiro.

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 – doenças – Teses. 2- Leucemia – Teses. I – Carneiro, Rubens Antônio. II – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III- Título.

CDD – 636.089

ATA DE DEFESA DE TCR DE Laura Moreira Bastos

Às 19:00 horas do dia 21/11/2023, 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: Desafios no diagnóstico diferencial entre leucemias linfóide aguda e linfoma multicêntrico canino: relato de caso como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em Residência multiprofissional

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, **Prof. RUBENS ANTONIO CARNEIRO** após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra a candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença da candidata e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. Rubens Antonio Carneiro	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Luiz Eduardo Duarte de Oliveira	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Mariana de Pádua Costa	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: Aprovado Reprovado

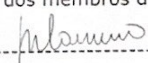

Nota: 95,0

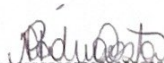
Para concluir o Programa, a candidata deverá depositar no repositório Institucional a referida produção acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca. Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente a candidata 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, 21 de novembro de 2023.

Assinatura dos membros da Banca:



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

AGRADECIMENTOS

A Lola Maria, meu anjo de quatro patas, que me possibilitou enxergar uma nova forma de amar e cuidar dos animais, através da veterinária.

Aos meus pais e minha irmã por toda motivação, amor e suporte, mesmo a distância. Amo muito vocês e sinto saudades todos os dias.

Aos meus professores da UFMG, em especial ao meu tutor Rubens, que sempre me apoiou e confiou no meu potencial e professora Fabíola, que mesmo sem ser minha orientadora nesta etapa, nunca deixou de orientar. Admiro muito vocês, não só por serem profissionais diferenciados, mas por serem pessoas incríveis!

Aos novos amigos que fiz nessa caminhada. Minhas R-parças Fernanda, Bianca, Bruna e Jullia, por serem companheiras nessa loucura que é a residência (nós conseguimos!). Meus queridos R2, Jô, Fer, Gabi e Dan, vocês me ensinaram muito mais que a prática veterinária. Minhas R1, espero que eu tenha contribuído com o crescimento de vocês. Nath, a minha R-parça que veio um ano depois, obrigada por toda cumplicidade e carinho.

A todos companheiros de outros setores da residência da UFMG que tornaram a rotina mais feliz, em especial ao LAC, meu setor do coração.

Aos velhos amigos, em especial a Naná, Ju, Malu e Mavi, sei que os encontros nesses últimos anos foram escassos, mas foram essenciais para me abstrair da rotina pesada e trazer leveza para os meus dias.

Ao Henrique, por todo amor, cuidado e paciência nesses 2 anos que não foram fáceis. Obrigada por não permitir que eu me perca nos pensamentos ruins e por me motivar a acreditar que estou no caminho certo.

A Maria Luiza e José Manoel, por todo o carinho e acolhimento.

RESUMO

O linfoma é a neoplasia hematopoiética mais comum em cães e consiste na transformação maligna de linfócitos. Pode ser classificado como multicêntrico, alimentar, cutâneo, mediastínico e extranodal. O linfoma multicêntrico é a forma mais comum em cães, sendo o principal sinal clínico relatado por tutores a linfadenopatia generalizada. Tem origem de tecidos linfóides como linfonodos, baço e fígado, apesar de poder se infiltrar em diversos órgãos. A citologia clínica geralmente é capaz de fornecer um diagnóstico rápido, porém, a imunofenotipagem pode ser necessária para a correta classificação neoplásica. O diagnóstico do linfoma em grau avançado com acometimento da medula óssea torna-se desafiador, devido à semelhanças com as leucemias linfóides. O tratamento consiste em fornecer qualidade de vida para o animal, aumento da sobrevida e intervalo livre da doença. O presente trabalho tem o objetivo de relatar um paciente oncológico, diagnosticado com linfoma multicêntrico e leucemia linfoblástica.

Palavras-chave: neoplasia; linfoproliferação; tumor; leucemia.

ABSTRACT

Lymphoma is the most common hematopoietic neoplasm in dogs and consists in the malignant transformation of lymphocytes. It can be classified as multicentric, alimentary, cutaneous, mediastinal, and extranodal. Multicentric lymphoma is the most common form in dogs, with generalized lymphadenopathy being the main clinical sign reported by owners. It originates from lymphoid tissues such as lymph nodes, spleen and liver, although it can infiltrate various organs. Clinical cytology is usually capable of providing a rapid diagnosis, but immunophenotyping may be necessary for the correct neoplastic classification. Diagnosing advanced-stage lymphoma with bone marrow involvement can be challenging due to its similarities with lymphoid leukemias. Treatment aims to provide a good quality of life for the animal, increase survival, and disease-free intervals. This study aims to report an oncology patient diagnosed with multicentric lymphoma and lymphoblastic leukemia.

Keywords: neoplasia; lymphoproliferation; tumor; leukemia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Avaliação citológica de medula óssea de cão com neoplasia linfóide.....	19
Figura 2 - Avaliação citológica de medula óssea de cão com neoplasia linfóide.....	19
Figura 3 - Resultado de exame de imunofenotipagem por citometria de fluxo realizado com amostra de medula óssea de um cão com neoplasia linfóide.....	20
Figura 4 - Radiografia de tórax em projeção ventrodorsal de cão com neoplasia linfóide	21
Figura 5 - Radiografia de tórax em projeções laterolateral direita e esquerda de cão com neoplasia linfóide	21
Figura 6 - Avaliação macroscópica do coração, pulmão e traquéia de cão com neoplasia linfóide.....	22
Figura 7 - Avaliação microscópica do coração de cão com neoplasia linfóide.....	23
Figura 8 - Avaliação microscópica dos pulmões de cão com neoplasia linfóide.....	23
Figura 9 - Avaliação microscópica do fígado de cão com neoplasia linfóide.....	24
Figura 10 - Avaliação microscópica da medula óssea de cão com neoplasia linfóide.....	24

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2.1. Linfoma Multicêntrico.....	10
2.2. Leucemias Linfóides.....	14
2.2.1. Leucemia Linfóide Aguda.....	14
2.3. Linfoma Estágio V x Leucemia Linfoblástica Primária	17
3. RELATO DE CASO.....	19
4. DISCUSSÃO.....	27
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
REFERÊNCIAS.....	32
ANEXOS.....	38

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas tem se observado um aumento na expectativa de vida de cães e gatos, que pode ser justificado por diversos fatores, tais como melhorias na qualidade nutricional, prevenção de doenças através da vacinação, avanços nas técnicas de diagnóstico e protocolos terapêuticos mais eficazes (WITHROW & VAIL, 2013). Consequentemente, à medida que a expectativa de vida dos animais de companhia aumenta, também emerge um crescimento na incidência de doenças crônicas, com destaque para a proliferação das neoplasias em pequenos animais (DE NARDI et al., 2002). Um estudo conduzido por FIGHERA (2008) revelou que, no Brasil, as neoplasias são a principal causa de óbito em cães idosos e a segunda causa de mortalidade em cães adultos. Já em países desenvolvidos, as neoplasias lideram como a principal causa de falecimento em cães (PROSCHOWSKY et al., 2003).

As neoplasias linfoproliferativas malignas correspondem a aproximadamente 40% das neoplasias caninas (PRESLEY et al., 2006). Dentro deste grupo, o linfoma se destaca como a neoplasia hematopoiética mais diagnosticada em pequenos animais, representando entre 7 a 24% de todos os tumores caninos e 85% das neoplasias hematopoiéticas em cães (PRIESTER & MCKAY, 1980; ETTINGER, 2003). Por outro lado, as leucemias são manifestações mais raras, sendo responsáveis por cerca de 10% das neoplasias linfóides caninas (COUTO, 2003).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Linfoma Multicêntrico

O linfoma é a principal neoplasia hematopoiética diagnosticada em pequenos animais. Se caracteriza pela transformação maligna de linfócitos e tem como origem órgãos linfóides como linfonodos, baço e fígado. Contudo, devido ao seu potencial infiltrativo, o linfoma pode manifestar-se em virtualmente qualquer local no organismo canino (FAN, 2003; VAIL & YOUNG, 2007).

A etiologia do linfoma canino não está bem elucidada. Diversos fatores de risco têm sido levantados, incluindo a exposição a herbicidas à base de ácidos fenoxiacéticos, campos magnéticos, anomalias cromossômicas. O desenvolvimento da neoplasia pode acometer cães de qualquer raça, mas é mais frequentemente relatado em raças de médio a grande porte (TESKE et al., 1994; EDWARDS et al., 2003; VILLAMIL et al., 2009). Com relação ao envolvimento racial, a literatura diverge entre si. Em um estudo abrangendo 270 cães diagnosticados com linfoma, a prevalência mais alta da doença foi observada em cães sem raça definida (16,3%), seguida por Golden Retrievers (12%) e Labradores (8,9%). Entretanto, raças como Boxer e Doberman também são citadas como apresentando maior predisposição em diversos estudos (EDWARDS et al., 2003). A idade média dos cães afetados é de aproximadamente sete anos, apesar de ser possível o desenvolvimento da neoplasia em qualquer faixa etária (TESKE et al., 1994; STARRAK et al., 1997).

O linfoma canino pode ser classificado de acordo com sua localização anatômica como multicêntrico, alimentar, cutâneo, mediastínico e extranodal. A forma multicêntrica é a mais prevalente, representando cerca de 80% de todos os linfomas e acomete principalmente linfonodos, fígado, baço e medula óssea. (VAIL e YOUNG, 2007; VEZZALI et al., 2010). A Organização Mundial da Saúde estabeleceu um sistema de estadiamento para o linfoma multicêntrico, categorizando-o de I a V, de acordo com os órgãos afetados (OWEN, 1980) (conforme ilustrado na Tabela 1).

Tabela 1- Estadiamento clínico do linfoma segundo a OMS.

Estágio	Região Envolvida
I	Apenas um linfonodo acometido ou único órgão linfóide
II	Envolvimento de mais de um linfonodo de uma mesma região
III	Envolvimento generalizado de linfonodos
IV	Envolvimento do fígado e/ou baço
V	Envolvimento do sangue, medula óssea e/ou outros órgãos

(Fonte: Adaptado de Owen, 1980).

Sinais clínicos inespecíficos como a anorexia, perda de peso, apatia, caquexia, febre, vômitos e diarreia são frequentemente relatados em cães que desenvolvem linfoma (VAIL & YOUNG, 2007). A linfadenopatia generalizada constitui o achado

clínico mais importante e principal motivo pela busca da avaliação veterinária pelos tutores (ETTINGER, 2003; FIGHERA, 2006).

Em cães com desenvolvimento de linfadenomegalia é possível a realização do diagnóstico através da análise citológica obtida por punção aspirativa por agulha fina dos linfonodos acometidos (VAIL & YOUNG, 2007). Embora essa técnica seja minimamente invasiva, em certas circunstâncias, pode não ser suficiente para a definição de um diagnóstico conclusivo (TESKE & HEERDE, 1996; SÖZMEN et al., 2005). Nos casos em que a análise citológica revela-se insuficiente, torna-se imprescindível a realização de biópsia dos órgãos afetados, visando à avaliação histológica (ZANDVLIET, 2016).

Alterações clinicopatológicas em cães com linfoma são comuns. A anemia não regenerativa de intensidade discreta a moderada é frequentemente observada em cães com linfoma, sendo seu desenvolvimento atribuído à liberação de fatores neoplásicos que suprimem a eritropoese, à infiltração neoplásica da medula óssea, à anemia hemolítica imunomediada, anemia hemorrágica e anemia das doenças crônicas (FIGHERA, 2002). A trombocitopenia de intensidade leve também foi documentada na literatura (GRINDEM et al., 1994). A contagem de leucócitos pode variar, mantendo-se mais comumente dentro dos limites normais, mas podendo se elevar ou diminuir. A ocorrência de leucocitose geralmente está associada a resposta inflamatória, com desenvolvimento de neutrofilia (ZANDVLIET, 2016). Com relação a contagem de linfócitos, pesquisas realizadas por TESKE et al. (1994) e NEUWALD et al. (2014) constataram maior prevalência de linfopenia em comparação com a linfocitose. O desenvolvimento de lise de linfócitos, destruição de células neoplásicas ou alteração nos padrões circulatórios são possíveis causas para redução na contagem de linfócitos (ALEIXO et al., 2015).

As síndromes paraneoplásicas são definidas como alterações que ocorrem em locais distantes da neoplasia primária (MANGIERI, 2016). A hipercalcemia é a síndrome paraneoplásica mais frequentemente observada em cães com linfoma, afetando aproximadamente 20% dos casos (ROSEMBERG et al., 1991) e sendo mais comum em cães com linfoma mediastinal (VAIL e YOUNG, 2007). Essa

condição é desencadeada pela liberação de um peptídeo análogo ao paratormônio pelas células neoplásicas, estimulando a reabsorção de cálcio nos ossos e rins (FIGHERA, 2006). Acredita-se que cães com linfoma que desenvolvem hipercalcemia possuam prognóstico mais desfavorável (ROSEMBERG et al.,1991). Outras síndromes paraneoplásicas relatadas incluem gamopatia monoclonal, neuropatias e caquexia (VAIL e YOUNG, 2007).

A realização de aspiração ou biópsia da medula óssea é recomendada em cães cujas amostras de sangue periférico revelem anemia, linfocitose, presença de linfócitos periféricos atípicos e trombocitopenia. É importante destacar que a contagem normal de leucócitos não exclui a possibilidade de envolvimento medular (GRAFF et al.,2014).

Hemoparasitoses devem ser consideradas como diagnósticos diferenciais importantes em casos de linfoma canino, devido às semelhanças nas alterações hematológicas e clínicas. A erliquiose, doença bacteriana gerada pela *Ehrliquia spp.* em sua fase aguda da infecção resulta em manifestações clínicas inespecíficas, como febre, depressão, dispneia, anorexia e perda de peso, além da presença de pancitopenia nos exames laboratoriais (SKOTARCZAK, 2003). Cães com doença sintomática causada pelo protozoário *Leishmania chagasi* também podem apresentar sinais inespecíficos e redução na contagem de células sanguíneas (REIS et al., 2006).

Para auxiliar e complementar o diagnóstico das neoplasias, testes imunohistoquímicos e moleculares podem ser realizados. A imunofenotipagem por citometria de fluxo é uma ferramenta utilizada para determinação de linhagem celular. Utiliza anticorpos monoclonais conjugados a fluorocromos para detectar determinados antígenos de superfície, citoplasmáticos e nucleares de leucócitos (PRESLEY, 2006; SILVEIRA & ARRAES, 2008). No caso dos linfomas, este teste possui valor prognóstico, uma vez que neoplasias de células T possuem maior agressividade quando comparadas às de células B (PRESLEY, 2006). Já o PCR para Ensaio dos Receptores de Rearranjo Gênico (PCR - PARR) é um exame que permite determinar a clonalidade de linfócitos de uma determinada amostra. Ou seja,

a detecção de um único rearranjo clonal indica presença de neoplasia, enquanto vários rearranjos distintos indicam proliferação reativa benigna (ETTINGER, 2017).

O correto diagnóstico e classificação neoplásica é essencial para que a terapia ideal seja instituída. O objetivo do tratamento do linfoma canino consiste na remissão clínica, melhora na qualidade de vida e minimização da toxicidade, visto que a cura é ocorrência rara (MOORE, 2016). Estudos demonstram que regimes terapêuticos que empregam múltiplos agentes quimioterapêuticos alcançam resultados superiores em comparação com monoterapias, destacando-se a doxorrubicina, L-asparaginase, vincristina, ciclofosfamida e prednisona como os agentes mais eficazes (ETTINGER, 2003).

2.2. Leucemias Linfóides

As leucemias linfóides são definidas como proliferação de linfócitos neoplásicos na medula óssea (VAIL & YOUNG, 2007). Podem ser classificadas em leucemia linfóide crônica (LLC) ou leucemia linfóide aguda (LLA) (LEIFER & MATUS, 1985). A LLC consiste na proliferação de linfócitos maduros e bem diferenciados, enquanto a LLA é definida como uma multiplicação de linfócitos imaturos e pouco diferenciados (MACEWEN et al., 1977).

2.2.1. Leucemia Linfóide Aguda

A LLA é caracterizada por uma infiltração maligna e progressiva da medula óssea e dos órgãos linfáticos por linfócitos imaturos e pouco diferenciados, que são definidos como linfoblastos (LEIFER & MATUS, 1985). Tipicamente observa-se o desenvolvimento de intensa leucocitose em circulação periférica, entretanto, este processo pode estar restrito à medula óssea, com ausência de células anormais na circulação sanguínea, sendo definido como leucemia aleucêmica (DOBSON et al., 2006).

Sua etiologia nos cães permanece indeterminada, e várias causas potenciais têm sido sugeridas, incluindo exposição a agentes carcinogênicos ambientais, radiação

ionizante, agentes químicos e fatores genéticos (LEIFER & MATUS, 1985). Embora a presença de agentes virais leucemogênicos tenha sido documentada em várias espécies, como humanos, bovinos e felinos, esses agentes permanecem desconhecidos em cães (ADAM et al., 2009).

Os principais cães acometidos pela LLA são aqueles de meia idade, embora esta enfermidade possa se manifestar em qualquer faixa etária (LEIFER & MATUS, 1985; DOBSON et al., 2006). Um estudo conduzido por ADAM et al. (2009) relata que a raça Golden Retriever é a mais frequentemente mencionada entre os 64 cães diagnosticados com leucemia. Além disso, MORRIS et al. (1993) e BENNETT et al. (2016) identificaram os Labradores Retriever como a raça pura mais suscetível à doença.

A infiltração neoplásica que pode acometer diversos órgãos resulta em sinais clínicos inespecíficos (PRESLEY et al., 2006), acentuados e com rápida progressão (DOBSON et al., 2006). Em grande parte dos casos, os cães acometidos pela LLA manifestam sintomas como letargia, anorexia, vômitos, febre, diarreia e perda de peso (DOBSON et al., 2006; PRESLEY et al., 2006; BENNETT et al., 2017). Embora os cães com LLA possam apresentar linfadenopatia, o aumento dos linfonodos é geralmente discreto (MORRIS et al., 1993). Cerca de 70% de animais com LLA desenvolvem esplenomegalia (PRESLEY et al., 2006).

O desenvolvimento de citopenias é comum na LLA, podendo afetar todas as três linhagens celulares sanguíneas (ROUT & AVERY, 2017). À medida que os linfócitos imaturos se proliferam na medula óssea, as demais linhagens celulares são suprimidas, resultando em redução na contagem de células precursoras eritróides e mielóides e consequentemente citopenias constatadas em exames laboratoriais. Além da invasão medular por células neoplásicas, a competição por nutrientes, a redução de fatores estimulantes e a produção de fatores inibidores da hematopoiese desempenham um papel importante na supressão das células-tronco hematopoiéticas (COUTO, 2003). Essas células neoplásicas podem ser liberadas na circulação sanguínea e invadir outros órgãos, mais comumente órgãos hematopoiéticos como linfonodos, fígado e o baço (VAIL & YOUNG, 2007).

A presença de anemia normocítica normocrômica, não regenerativa, é a alteração hematológica mais prevalente, acometendo cerca de 50% dos pacientes diagnosticados com LLA (PRESLEY et al., 2006). A ocorrência de trombocitopenia também é comumente observada. Essas alterações possuem origens multifatoriais, relacionada com o desenvolvimento de mielofitose, influência de fatores inibitórios da eritropoese e destruição imunomediada, além do consumo devido à quadros hemorrágicos e coagulação vascular disseminada (ADAM et al., 2009).

A contagem leucocitária geralmente encontra-se elevada, em decorrência da presença de linfócitos neoplásicos na circulação, podendo em alguns casos exceder 100000 células/uL (PRESLEY et al., 2006). Entretanto, também é comum observar que alguns cães desenvolvam leucopenia acentuada em decorrência da inibição da hematopoiese, destruição imunomediada e aumento do consumo devido à infecções (LEIFER & MATUS, 1985). As infecções oportunistas decorrentes da neutropenia podem representar um risco à vida do animal maior do que a própria doença neoplásica (ADAM et al., 2009).

A avaliação citológica é importante ferramenta para o diagnóstico de neoplasias linfóides (ROUT & AVERY, 2017), sendo recomendado a avaliação da medula óssea em cães que apresentem citopenia, contagem de linfócitos excedendo 14.000/dL ou linfócitos atípicos (PRESLEY et al., 2006). A identificação de mais de 30% de células blásticas na medula, em geral, sugere o diagnóstico de LLA (DOBSON et al., 2006). Em situações nas quais os achados morfológicos não permitem a determinação da linhagem celular envolvida, a imunofenotipagem por citometria de fluxo se mostra benéfica (PRESLEY et al., 2006). Além disso, através dessa técnica foi possível notar que a grande maioria das LLA são derivadas de células B (VAIL & YOUNG, 2007).

Infecções agudas ou crônicas, anemia aplástica, infiltração neoplásica metastática da medula óssea, linfoma multicêntrico terminal e outras leucemias agudas e crônicas devem ser incluídas na lista de diagnósticos diferenciais da LLA (LEIFER & MATUS, 1985). A erliquiose canina, que produz sintomas clínicos inespecíficos

juntamente com citopenias, pode ser distinguida da LLA através da análise da medula óssea, na qual não se observa a presença de células neoplásicas (LEIFER & MATUS, 1985).

O tratamento da leucemia linfóide aguda tem por objetivo a regressão de infiltrados neoplásicos na medula óssea e demais órgãos, bem como a normalização da hematopoiese (LEIFER & MATUS, 1985). O protocolo CHOP, que envolve a combinação das medicações Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona, com possível inclusão de L-asparaginase (BENNETT et. al., 2017), é o tratamento mais comumente empregado. Devido a seu potencial infiltrativo, mesmo com a administração de protocolos quimioterápicos agressivos, a maioria dos pacientes apresenta um prognóstico sombrio, com uma sobrevida curta variando entre 1 e 6 meses (COUTO, 2003). O prognóstico desfavorável é consequência de diversos fatores, incluindo o desenvolvimento de sepse resultante da neutropenia, a perda da função de órgãos devido a infiltrados neoplásicos, além de complicações como a coagulação intravascular disseminada (DOBSON et al., 2006).

2.3. Linfoma Estágio V x Leucemia Linfoblástica Primária

Neoplasias linfoproliferativas correspondem a proliferações anormais de células do tecido linfóide (MACEWEN et al., 1977). A leucemia é frequentemente associada à origem da neoplasia na medula óssea, enquanto o linfoma é comumente originado nos linfonodos ou em órgãos viscerais. A distinção entre um linfoma leucemizado e uma leucemia linfóide primária pode ser desafiadora, uma vez que linfócitos neoplásicos são atraídos para sítios similares (MORRIS et al., 1993). Cães com linfoma em estágio V podem possuir grande quantidade células neoplásicas circulantes devido a leucemia secundária, tornando a diferenciação entre essas duas condições ainda mais complexa (PRESLEY et al., 2006). Apesar das duas neoplasias se sobreporem em alguns aspectos é de extrema importância a distinção da neoplasia primária, visto que são afecções com diferentes prognósticos (MACEWEN et al., 1977).

Em alguns casos, cães com LLA podem ser diferenciados daqueles com linfoma leucemizado com base em achados clínicos (LEIFER & MATUS, 1985). O acometimento de linfonodos difere nas duas doenças, onde a grande maioria de casos de linfoma possui como principal característica a linfadenopatia generalizada evidente, ao passo de que a alteração pode não estar presente ou ser apenas discreta em cães com leucemia. Já a esplenomegalia é mais descrita em cães com leucemia (MORRIS et al., 1993). Sinais inespecíficos mais evidentes com rápida evolução como caquexia, letargia, anorexia, vômitos e diarreia são mais prevalentes em cães com LLA. Cães com linfoma, em sua grande maioria, apresentam melhor estado físico e progressão mais lenta da doença (LEIFER & MATUS, 1985).

Cães com LLA geralmente exibem alterações hematológicas mais significativas do que aqueles com linfoma. Estudo comparativo conduzido por MORRIS et al. (1993) observou que cães com LLA frequentemente apresentavam anemia e trombocitopenia mais graves e prevalentes quando comparados a cães com linfoma em estágio V. Além disso, a leucocitose, principalmente de intensidade acentuada (com contagens de leucócitos superiores a $100 \times 10^9/L$), frequentemente associada à presença de células linfóides imaturas na circulação sanguínea, é mais comum em cães com LLA.

Quando a diferenciação do tipo celular envolvido na neoplasia se mostra desafiador através da morfologia celular, a imunofenotipagem por citometria de fluxo pode ser útil no diagnóstico. A diferenciação entre LLA e Linfoma em estágio V pode ser realizada com base na expressão de CD34, um marcador de superfície encontrado em células progenitoras hematopoiéticas, mas ausente em células maduras (BENNETT et al., 2017). A expressão de CD34 em células circulantes é considerado diagnóstico para leucemias agudas linfóides ou mielóides (AVERY, 2020), no entanto, alguns casos de LLA não exibem a presença de marcadores CD34, tornando o diagnóstico mais desafiador. Um estudo conduzido por ADAM et al. (2009) revelou que seis dos 25 cães com LLA eram CD34-, mas devido à presença de leucócitos atípicos e leucocitose severa, o diagnóstico de linfoma tornou-se menos provável.

O objetivo deste trabalho é relatar um caso clínico de um cão diagnosticado com linfoma multicêntrico e leucemia linfoblástica, cuja apresentação clínica e alterações hematológicas se mostraram atípicas e desafiadoras.

3. RELATO DE CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário da UFMG um cão da raça labrador, fêmea, 8 anos, castrado, com histórico de vômitos, diarreia, inapetência e dificuldade de locomoção há cerca de uma semana. Paciente possuía testes sorológicos recentes para Babesiose e Eriquiose, com resultado reagente apenas para anticorpos IgG, assim como sorologia não reagente para Leishmaniose Visceral Canina. Possuía também exames laboratoriais que constataram anemia normocítica normocrômica discreta (hematócrito 34%), leucopenia com intensa linfopenia (3100 leucócitos/uL) e intensa trombocitopenia (20000 células/uL) (Tabela 2).

Ao dar entrada no Hospital Veterinário - UFMG o paciente foi prontamente encaminhado para o setor de Unidade de Terapia Intensiva devido ao quadro de intenso esforço respiratório e cianose de mucosas. Foi realizada oximetria que constatou baixa saturação de oxigênio (90-92% SpO₂), sendo iniciada suplementação de oxigênio via sonda nasal. Ao exame físico apresentava taquicardia, taquipneia, ausculta pulmonar com presença de crepitação e cardíaca sem alteração, tempo de perfusão capilar de dois segundos, temperatura retal 38,8 °C, Pressão Arterial Sistólica de 130 mmHg, Glicemia 90 mg/dL, palpação abdominal e linfonodos sem alterações. Para maior elucidação do quadro respiratório, realizado exame de Avaliação Focalizada com Sonografia para Trauma (FAST) Torácico que constou discreta a moderada quantidade de linhas B (artefato de imagem de cauda de cometa) em região média e cranial em região pulmonar de hemitórax direito e esquerdo, indicando preenchimento dos septos inter e/ou intralobular. Realizado também FAST Abdominal, que encontrava-se sem alterações. Optou-se pela realização de bolus de Furosemida 4 mg/kg via endovenosa (EV) e Butorfanol 0,2 mg/kg via EV, porém, sem resolução da taquipneia e crepitação.

Realizada coleta de sangue para Hemograma, Perfil Bioquímico e Gasometria. O hemograma apresentou pancitopenia, com anemia discreta (Hematócrito 33%), intensa leucopenia (460 células/uL), não sendo possível contagem diferencial de leucócitos e intensa trombocitopenia (5000 plaquetas/uL). Exame Bioquímico não apresentou alterações dignas de nota (Tabela 2). Devido à diarreia e alterações hematológicas, foi realizado teste imunocromatográfico rápido para a determinação qualitativa de antígeno de Parvovirose, que apresentou resultado negativo. Apesar da suplementação de oxigênio, a paciente continuou apresentando taquipneia e saturação de oxigênio limítrofe. Prescrito Doxiciclina (10 mg/kg BID), Clindamicina (11 mg/kg TID), Prednisona (1 mg/kg BID), Ondansetrona (0,5 mg/kg TID), Tramadol (4 mg/kg TID) e Fluidoterapia com Ringer Lactato suplementado com potássio (30 mEq).

No segundo dia de internação, devido à gravidade das alterações hematológicas, optou-se por repetir o hemograma, realizar coagulograma e realizar a punção aspirativa de medula óssea para exame citológico. O hemograma se manteve estável e o coagulograma não apresentou alterações.

Tabela 2 - Alterações hematológicas e bioquímicas de um cão com neoplasia linfóide.

Parâmetros/Data	19/06	28/06	29/06	Valores de Referência
Hematócrito (%)	34	33	32	37 a 55
Leucócitos Totais (células/uL)	3160	460	900	6000 a 17000
Plaquetas (células/uL)	20000	5000	8000	150000 a 500000
Ureia (mg/dL)	23	56,68	-	20 a 56
Creatinina (mg/dL)	1,21	1,02	-	0,5 a 1,5
ALT (u/L)	82	46,7	-	21 a 102
ALT (u/L)	59	117,7	-	21 a 102
Fosfatase Alcalina (mg/dL)	57	63,2	-	20 a 156
Proteína Total (g/dL)	9,09	6,44	-	5,4 a 7,1
Albumina (g/dL)	2,37	2,85	-	2,3 a 3,3
Cálcio (mg/dL)	8,7	-	-	9 a 11,3
Tempo de Protrombina (segundos)	-	-	7,5	3,3 a 8,9
Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (segundos)	-	-	14,6	10,9 a 19,5

(Fonte: Elaborado pelo autor com informações do prontuário do HV-UFMG).

Já o mielograma evidenciou predomínio absoluto de células linfóides médias a grandes (maior que 90%), sendo o restante composto por células precursoras eritróides. As células linfóides apresentavam baixa relação núcleo:citoplasma, com

núcleos ovalados, porém, frequentemente edentados (menor que 25%), apresentando padrão de cromatina grosseiro e nucléolos predominantemente não visíveis e citoplasma intensamente basofílico, frequentemente com microvacuolizações. Presença de concentração intensa de fragmentos citoplasmáticos. Índice mitótico alto (maior que 5 mitoses/ 5 campos de 400x), incluindo mitoses atípicas. Sendo os achados compatíveis com diagnóstico citológico de LLA.

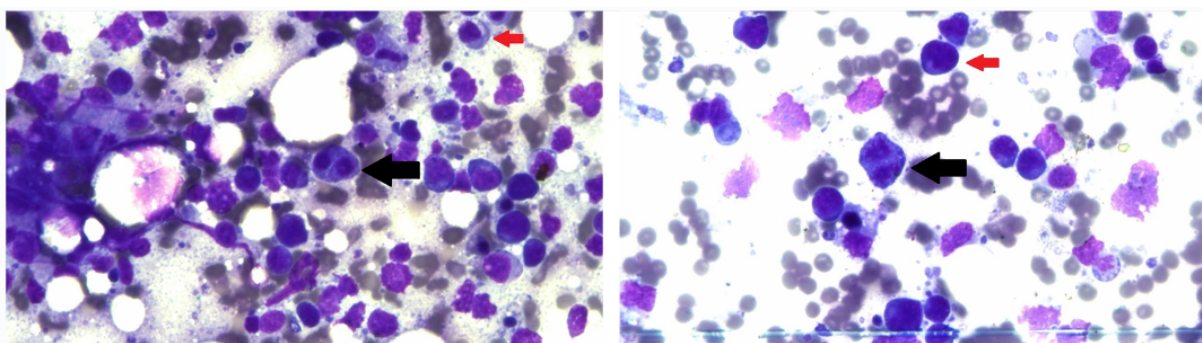


Figura 1- Avaliação citológica de medula óssea de cão com neoplasia linfóide. Presença de linfócitos em mitose (setas pretas) e células linfóides de tamanho médio (aproximadamente 2 hemácias e $\frac{1}{2}$), apresentando redução da relação núcleo:citoplasma (setas vermelhas) quando comparado a um linfócito normal (Coloração Panótico Rápido, Aumento 1000x) (Fonte: Imagens cedidas por Professor Paulo Ricardo Paes - Laboratório de Análises Clínicas do HV-UFMG).

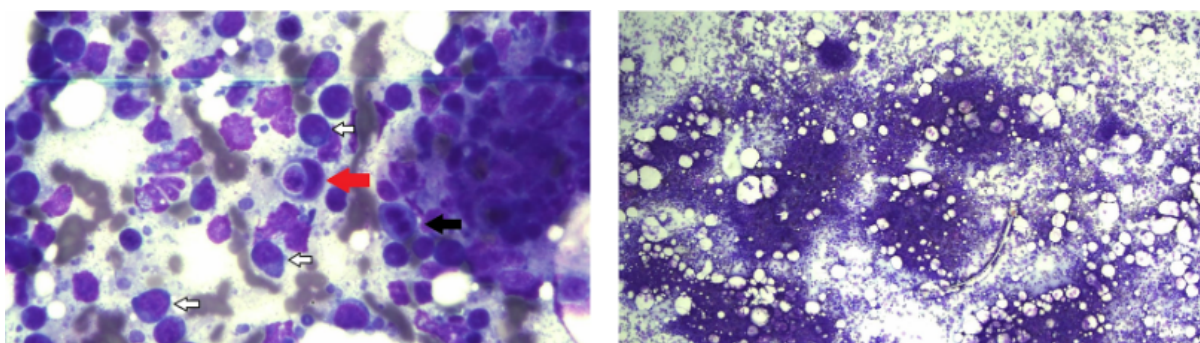


Figura 2 - Avaliação citológica de medula óssea de cão com neoplasia linfóide. Imagem da esquerda apresentando figura de canibalismo celular (seta vermelha), figura de mitose (seta preta) e células linfóides de tamanho médio (aproximadamente 2 hemácias e $\frac{1}{2}$), apresentando redução da relação núcleo:citoplasma (setas brancas) quando comparado a um linfócito normal. Imagem da direita evidencia aumento na relação células/gordura, quando comparado a de um cão adulto, devido à hiper celularidade da medula óssea (Coloração Panótico Rápido, Aumento 1000x) (Fonte: Imagens cedidas por Professor Paulo Ricardo Paes - Laboratório de Análises Clínicas do HV-UFMG).

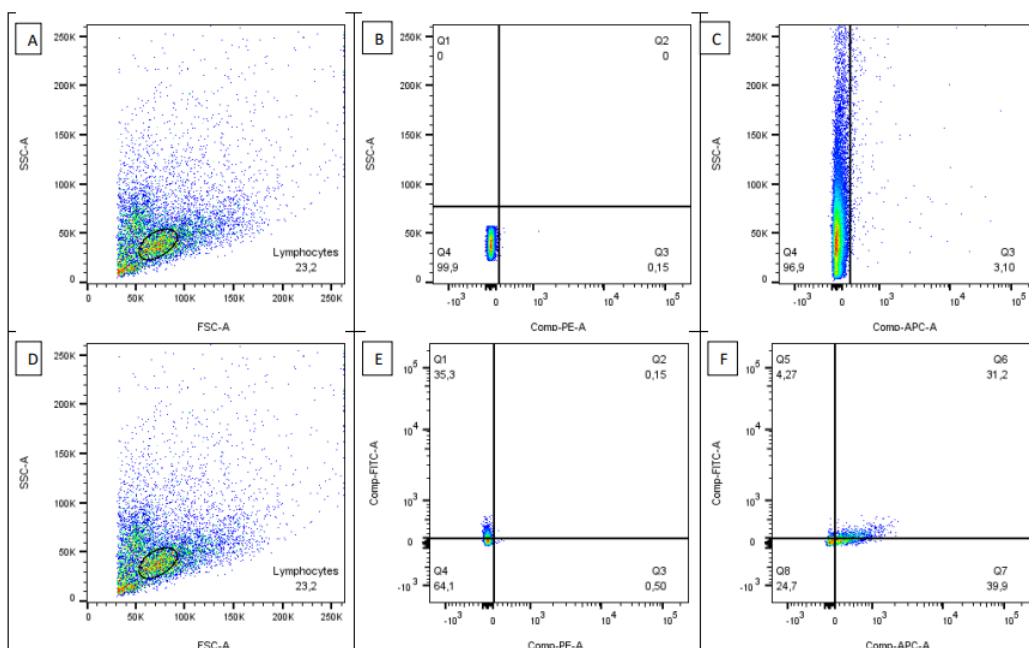
A amostra da medula óssea foi enviada para a realização de imunofenotipagem, com marcadores de linhagem B e T, com detecção de grande predomínio de linfócitos T CD8+.

MATERIAL: Medula óssea

MÉTODO: Imunofenotipagem por citometria de fluxo

RESULTADO:

População de células	Porcentagem (%)
Linfócito T total	35
Linfócito T CD4+	0
Linfócito T CD8+	31
Linfócito B total	0
Monócitos	3



Sequência de procedimentos utilizados para determinar o percentual de diferentes populações de leucócitos caninos circulantes. (A) Gráfico de densidade de tamanho (FSC) versus granulocidade (SSC), indicando o posicionamento da população de linfócitos (delimitada pela linha preta) para realizar a análise da população de linfócitos B CD21⁺. (B) Gráfico de densidade de CD21-PE- versus granulocidade (SSC), empregado para quantificar o percentual de linfócitos B CD21⁺ totais. (C) Gráfico de densidade de CD14-PE versus granulocidade (SSC), empregado para quantificar o percentual de monócitos CD14⁺High. (D) Gráfico de densidade de tamanho (FSC) versus granulocidade (SSC), indicando o posicionamento da população de linfócitos (delimitada pela linha preta) para realizar a análise da população de linfócitos T totais e suas subpopulações T CD4⁺ e T CD8⁺. (E) Gráfico de densidade de CD4-PE versus CD5-FITC, empregado para quantificar o percentual de linfócitos T totais CD5⁺ (representado pela soma das frequências Q1+Q2) e a subpopulação de linfócitos T CD5⁺CD4⁺ (Q2). (F) Gráfico de densidade de CD8-APC versus CD5-FITC, empregado para quantificar o percentual da subpopulação de linfócitos T CD5⁺CD8⁺ (Q2).

Figura 3 - Resultado de exame de imunofenotipagem por citometria de fluxo realizado com amostra de medula óssea de um cão com neoplasia linfóide (Fonte: Laboratório de Biologia das Interações Celulares - ICB /UFMG).

Realizado exame radiográfico de tórax em que foi possível observar padrão intersticial não estruturado difuso, mais evidente em lobos caudais.

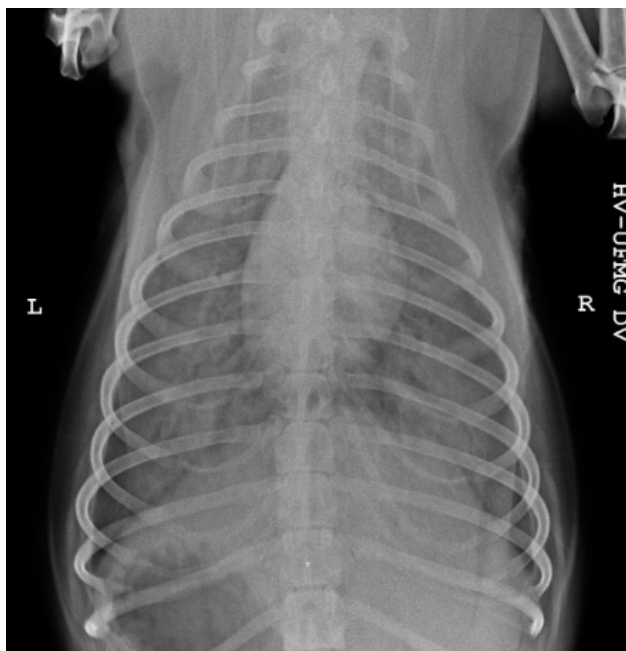


Figura 4 - Radiografia de tórax em projeção ventrodorsal de cão com neoplasia linfóide. Presença de padrão intersticial não estruturado difuso, mais evidente em lobos caudais (Fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem - HV/UFMG).

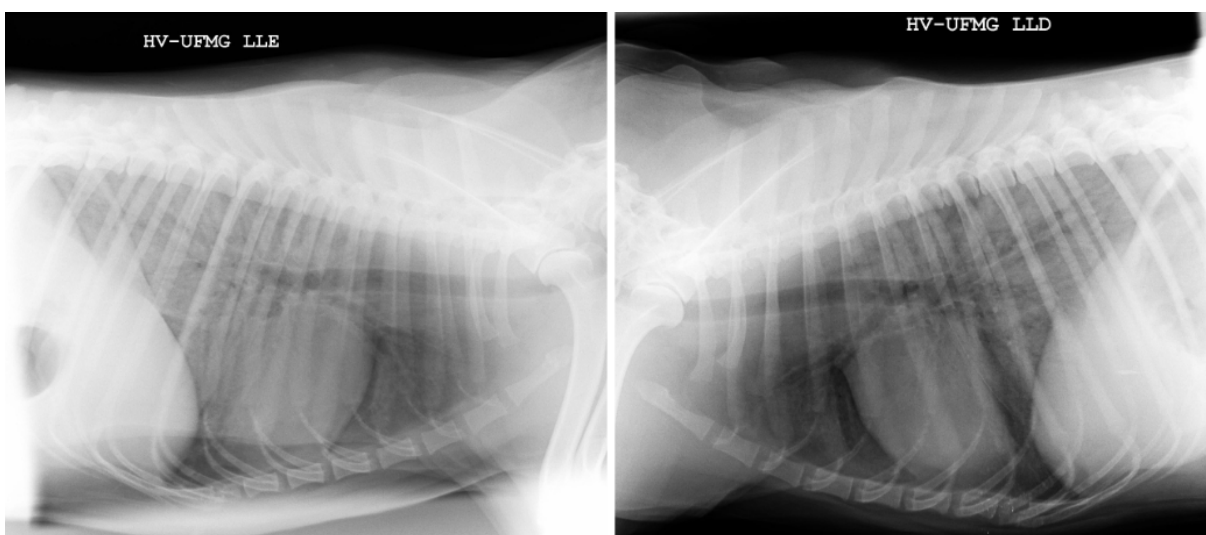


Figura 5 - Radiografias de tórax em projeção laterolateral esquerda (LLE) e laterolateral direita (LLD) de cão com neoplasia linfóide. Presença de padrão intersticial não estruturado difuso, mais evidente em lobos caudais (Fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem - HV/UFMG).

Devido ao quadro clínico instável da paciente e diagnóstico com prognóstico reservado, tutores optaram pela realização da eutanásia. O animal foi então encaminhado para a realização de necropsia e exame histopatológico, em que foi possível observar em região de coração, linfonodos peribronquiais, fígado e pâncreas infiltração de células redondas médias e pequenas, compatíveis com linfócitos transformados. As células proliferadas se distribuíam em padrão sólido e eram sustentadas por escasso estroma fibrovascular. Seu citoplasma era eosinofílico e escasso e o núcleo redondo, central e com cromatina por vezes densa, por vezes rendilhada. Moderada presença de anisocitose, anisocariose e pleomorfismo celular. Foram observadas 17,5 figuras de mitose em dez campos de maior aumento (Obj. 40x; equivalente a 2,37 mm²). O exame concluiu a presença de linfoma multicêntrico.

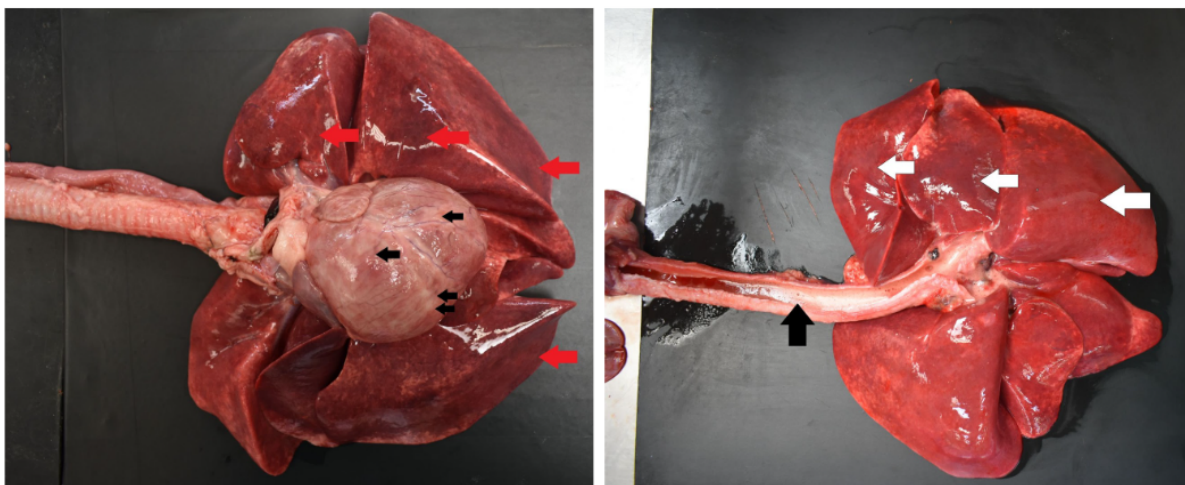


Figura 6 - Avaliação macroscópica do coração, pulmão e traquéia de cão com neoplasia linfóide. Imagem da esquerda com presença de áreas multifocais a coalescentes esbranquiçadas em coração (setas pretas) e áreas avermelhadas em pulmões (setas vermelhas). Imagem da direita revelam intensa quantidade de líquido avermelhado espumoso até terço inicial de traqueia, edema pulmonar (seta preta) e áreas avermelhadas em pulmões (setas brancas) (Fonte: Laboratório de Patologia Animal Veterinária - UFMG).

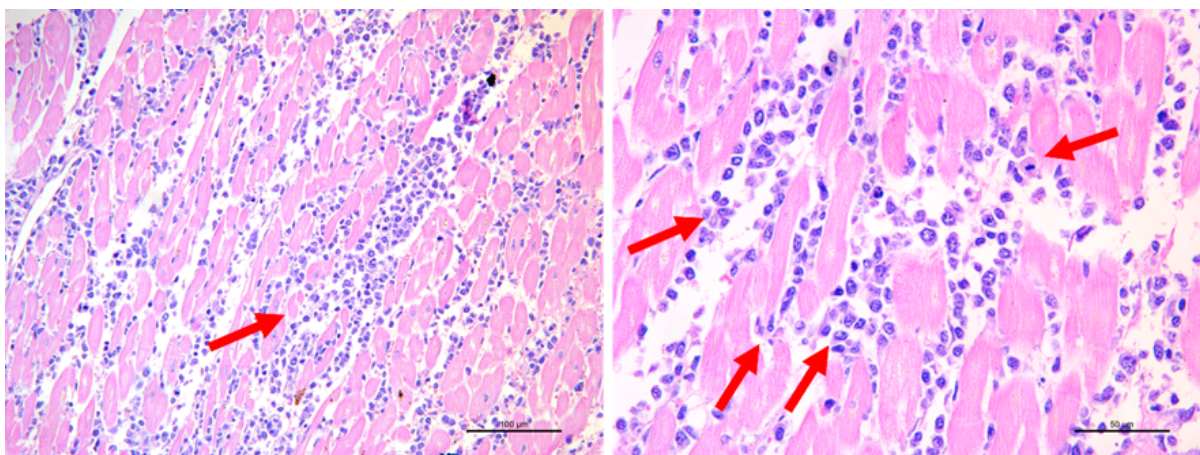


Figura 7 - Avaliação microscópica do coração de cão com neoplasia linfóide. Área focalmente extensa de perda ou atrofia de fibras cardíacas associada a infiltração e proliferação de células, morfologicamente compatíveis com linfócitos neoplásicos (setas vermelhas) (Fonte: Laboratório de Patologia Animal Veterinária - UFMG).

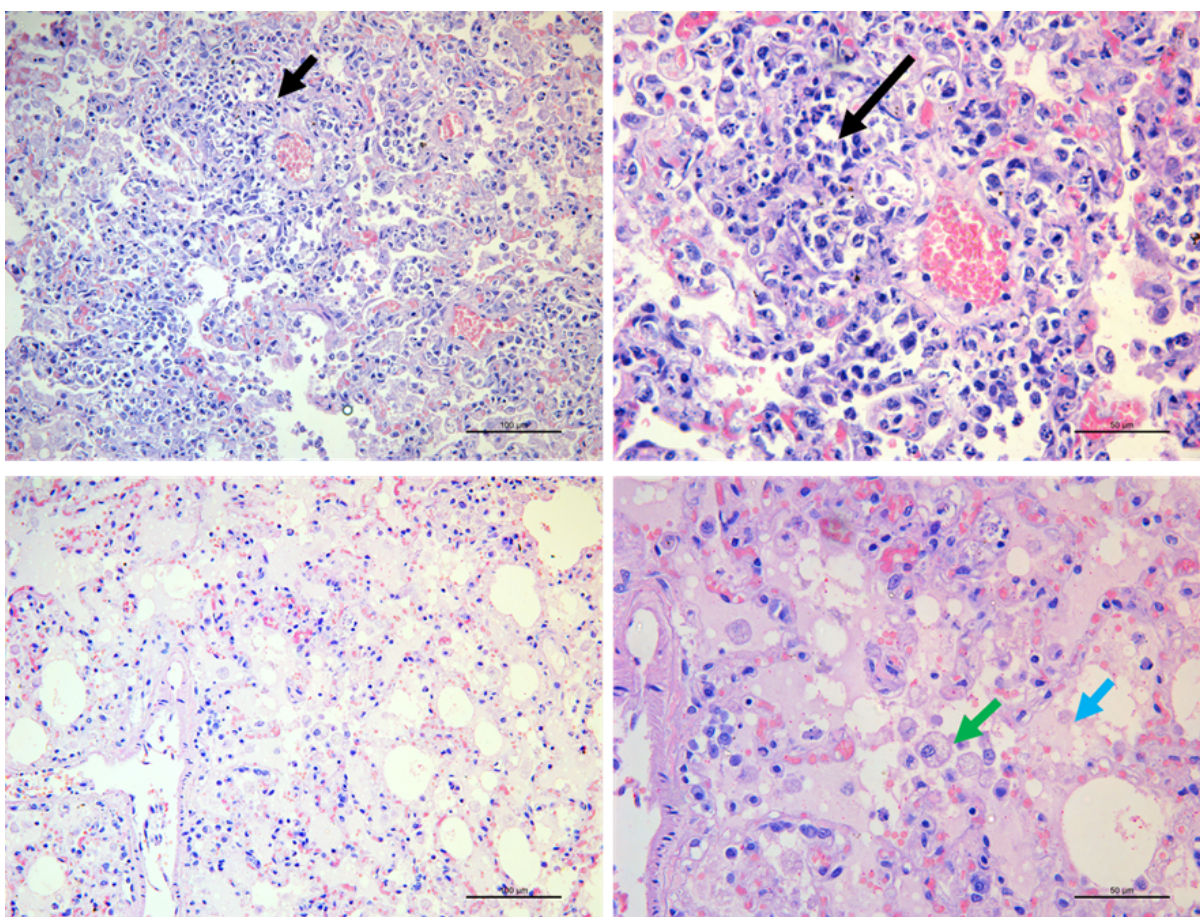


Figura 8 - Avaliação microscópica dos pulmões de cão com neoplasia linfóide. Nos vasos, espaço perivascular, e sinusóides alveolares, multifocal e intensamente, na região do córtex e na medula há proliferação neoplásica maligna morfologicamente compatíveis com linfócitos neoplásicos (setas pretas). Difusamente nos alvéolos há moderada quantidade de material eosinofílico e amorfo,

compatível com edema (seta azul), por vezes sendo fagocitados por macrófagos alveolares (seta verde) (Fonte: Laboratório de Patologia Animal Veterinária - UFMG).

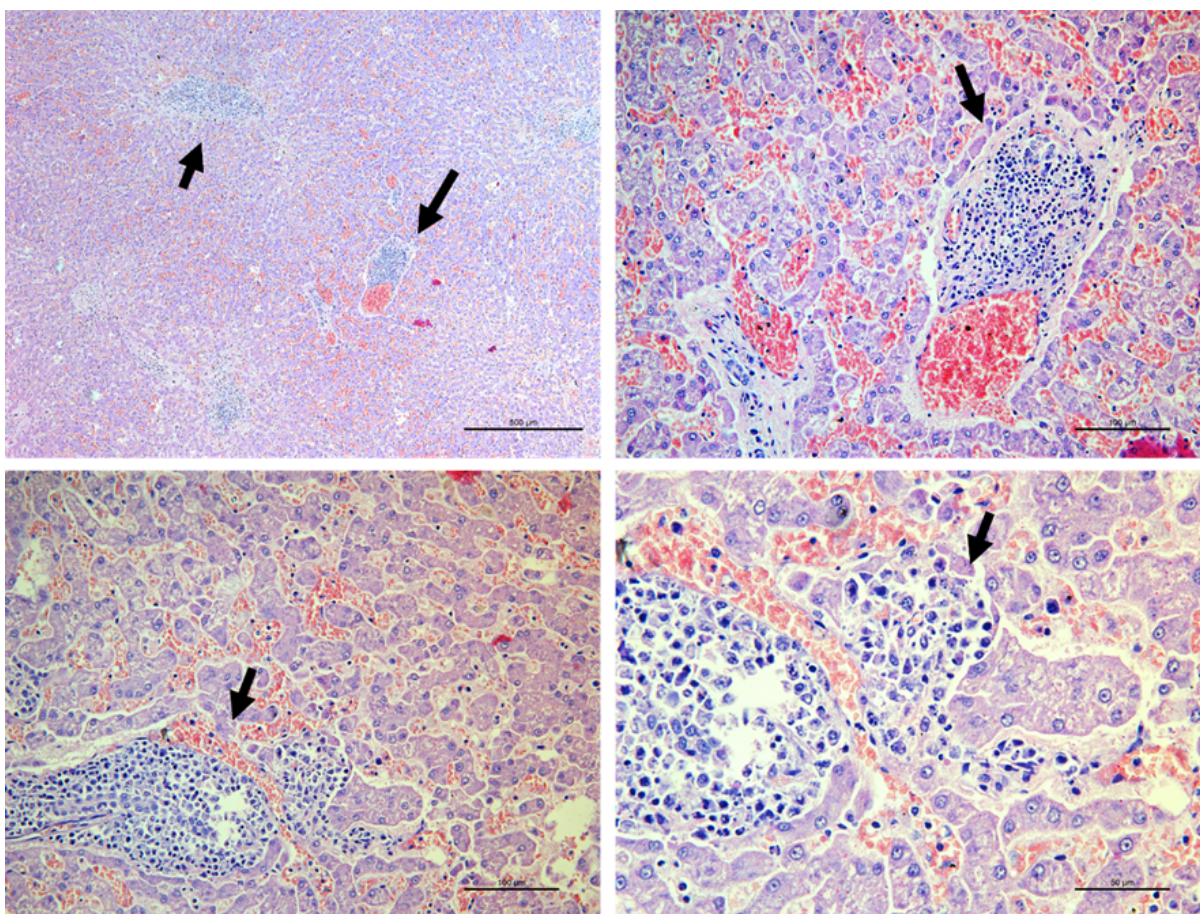


Figura 9 - Avaliação microscópica do fígado de cão com neoplasia linfóide. Predominantemente nas regiões periportais e portais, há discreta proliferação neoplásica maligna morfologicamente compatíveis com linfócitos neoplásicos (setas pretas)(Fonte: Laboratório de Patologia Animal Veterinária - UFMG).

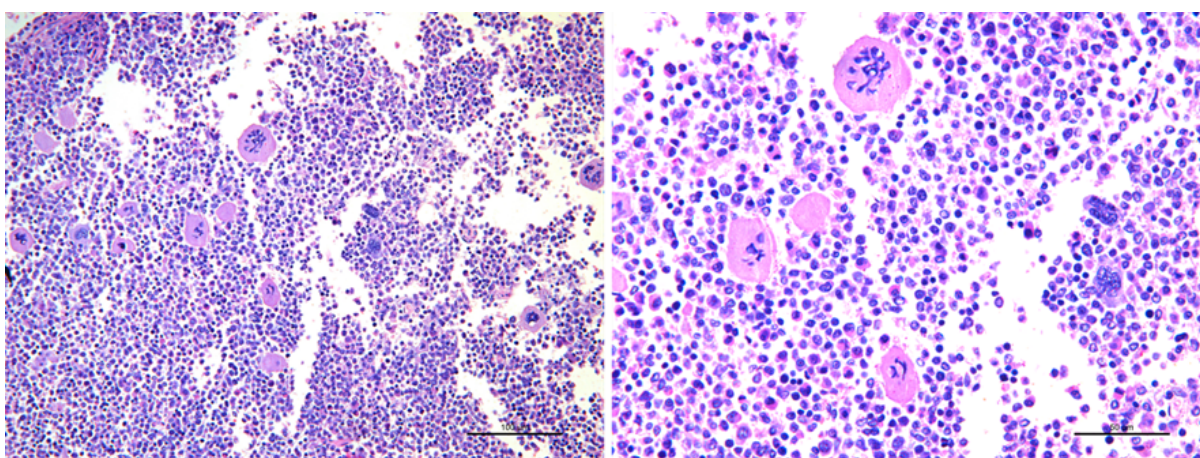


Figura 10 - Avaliação microscópica da medula óssea de cão com neoplasia linfóide. Medula

hipercelular, com proliferação de células de todas as linhagens blásticas (Fonte: Laboratório de Patologia Animal Veterinária - UFMG).

4. DISCUSSÃO

As neoplasias linfóides representam 40% de todos os tumores diagnosticados em cães (PRESLEY, 2006). O linfoma é a principal delas, acometendo 85% dos cães com neoplasias hematopoiéticas (ETTINGER, 2003). Já as leucemias são menos frequentes, contribuindo com aproximadamente 10% das neoplasias linfóides caninas (COUTO, 2003). O cão do presente relato se insere no espectro das neoplasias linfóides, em que a análise citológica de medula óssea constatou leucemia linfoblástica e a análise histopatológica post mortem diagnosticou linfoma multicêntrico.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o linfoma multicêntrico pode ser classificado em cinco estágios (OWEN, 1980). Animais que além dos linfonodos, apresentam envolvimento da medula óssea e órgãos não linfóides são classificados em estágio V. O cão relatado encontra-se no estágio mais avançado do linfoma, uma vez que a doença acomete não apenas os linfonodos e órgãos linfóides, mas também a medula óssea e órgãos não linfóides, incluindo o coração, pulmão e pâncreas. Embora a forma multicêntrica do linfoma seja a mais comum em cães, o acometimento cardíaco, conforme observado por MACGREGOR et al. (2005), é atípico e está associado a prognóstico desfavorável. Por outro lado, o infiltrado pulmonar é característica frequentemente relatada em cães com linfoma, como documentado por STARRAK et al. (1997).

Na literatura há poucos estudos correlacionando as diferentes raças de cães e a predisposição para o desenvolvimento de linfoma e aqueles que estão disponíveis divergem em relação às raças mais suscetíveis. Com relação ao Labrador Retriever, MORRIS et al. (1993), em um estudo comparativo de cães com neoplasias linfóides relata um maior acometimento da raça para o desenvolvimento tanto do linfoma quanto da leucemia linfóide. Outros dois estudos apontam a raça como a terceira mais representada no grupo de cães com linfoma (STARRAK et al., 1997; VILLAMIL

et al., 2009). A idade do cão relatado também se aproxima da idade média citada na literatura, que é de sete anos (TESKE et al., 1994, STARRAK et al., 1997).

Assim como descrito na literatura, o cão deste relato apresentou sinais clínicos inespecíficos, tais como apatia, inapetência, vômitos e diarreia, comumente apresentados em neoplasias linfóides (VAIL e YOUNG, 2007). Entretanto, a linfadenopatia generalizada, achado comum em cães com linfoma multicêntrico (FIGHERA, 2006) não foi observada em exame físico, o que dificultou o processo de diagnóstico. A presença de sinais do sistema respiratório apresentados como dispnéia, taquipnéia e cianose são descritos por CARDOSO et al. (2004) como comuns do linfoma tímico, apesar de também se desenvolverem em cães com linfoma multicêntrico com envolvimento pulmonar. Além disso, a dispneia também é relatada em cães com linfoma cardíaco, porém, nestes casos ocorre por consequência do acúmulo da efusão pleural conforme documentado por MACGREGOR et al. (2005), uma condição que o cão do presente relato não apresentava.

Exames de radiografia e ultrassonografia podem auxiliar no diagnóstico e estadiamento do linfoma canino, no entanto, os resultados destes exames nem sempre são conclusivos. No presente estudo, a radiografia torácica revelou apenas uma alteração, pulmonar, caracterizada como a presença de um padrão intersticial difuso não estruturado principalmente em lobos caudais. Este achado é coerente com a pesquisa conduzida por BLACKWOOD et al. (1997), que analisou 84 cães diagnosticados com linfoma multicêntrico, constatando que parcela significativa desses animais apresentavam radiografias torácicas normais ou com alterações mínimas. Apesar do infiltrado pulmonar neoplásico ser comumente observado na histopatologia de cães com linfoma, uma pesquisa que analisou a radiografia torácica de 270 cães com a neoplasia refere a presença dessa alteração em apenas 29,6% dos casos. Uma alternativa mais sensível para a detecção do acometimento pulmonar é a realização da lavagem broncoalveolar (STARRAK et al., 1997). Importante ressaltar que, no caso do cão em questão, não foi realizado um ultrassom abdominal devido à instabilidade clínica do paciente, sendo realizada apenas uma FAST abdominal.

No que se refere às alterações hematológicas, o cão relatado apresentava anemia normocítica normocrômica de magnitude leve, achado descrito na literatura como o mais prevalente em cães com linfoma (FIGHERA et al., 2002). A respeito da linhagem plaquetária, espera-se o desenvolvimento de trombocitopenia discreta (GRINDEM et al., 1994), porém, neste caso, o paciente apresentava intensa redução na contagem de plaquetas. Diferente do esperado em cães com linfoma, os exames hematológicos realizados constataram intensa leucopenia, impossibilitando a realização de contagem diferencial leucocitária.

Um importante diagnóstico diferencial a ser considerado no caso do paciente em questão envolve as hemoparasitoses, como a Eriquiose e Leishmaniose Visceral Canina, devido às similaridades tanto nos achados clínicos quanto nos resultados hematológicos (SKOTARCZAK, 2003; REIS et al., 2005). Realizou-se exames sorológicos para essas hemoparasitoses, dada a alta prevalência das mesmas na região de Belo Horizonte. No entanto, os resultados desses exames indicaram a ausência de uma infecção ativa.

A avaliação da medula óssea deve ser considerada em cães que apresentam citopenias persistentes em sangue periférico (ETTINGER, 2003). Devido às significativas alterações hematológicas evidenciadas no presente estudo, a decisão de realizar o mielograma revelou-se fundamental para o estabelecimento do diagnóstico. Na análise citológica, observou-se expressiva presença de células linfóides imaturas e atípicas, compatíveis com blastos, achado compatível com LLA. Além disso, as células da linhagem eritróide e megacariocítica encontravam-se reduzidas, justificando a diminuição das mesmas em sangue periférico.

A ausência de linfocitose ou células linfóides atípicas em sangue periférico apesar da invasão medular por linfócitos neoplásicos é incomum e caracteriza a leucemia linfoblástica relatada como “aleucêmica” (DOBSON et al, 2006). A identificação desse tipo de leucemia é mais complexa, uma vez que a avaliação da medula óssea se torna necessária para o diagnóstico, conforme ressaltado por PRESLEY et al. (2006).

Além da avaliação citológica da medula óssea, a realização da imunofenotipagem foi realizada, evidenciando o grande predomínio de Linfócitos T CD8 + em medula óssea. O resultado difere do que geralmente é observado na literatura, em que as leucemias linfoblásticas são relatadas em sua maioria como derivadas de células B (VAIL & YOUNG, 2007). O teste de imunofenotipagem realizado não utilizou anticorpos para detecção da proteína CD34, presente apenas em células imaturas. A detecção desta proteína poderia auxiliar na distinção de uma leucemia linfoblástica (CD34 +) de um linfoma leucemizado (CD34 -) (PRESLEY et al., 2016).

Para a complementação do diagnóstico e uma melhor compreensão das alterações clínicas manifestadas, procedeu-se à realização de uma necropsia e subsequente avaliação histopatológica. Na avaliação macroscópica, destacaram-se áreas de coloração esbranquiçada em linfonodos e no coração. Nos pulmões foram observadas áreas avermelhadas, hipocreptantes e firmes. No exame microscópico, constatou-se a presença de linfócitos atípicos em linfonodos peribronquiais, pulmões, pâncreas, fígado e coração. Com base nesses achados, foi estabelecido o diagnóstico histopatológico de linfoma multicêntrico.

A proliferação neoplásica em vasos, espaço perivascular e sinusóides alveolares no exame histopatológico é compatível com anomalias registradas no exame radiográfico, que evidenciou um padrão pulmonar intersticial. Adicionalmente, as alterações macro e microscópicas identificadas post-mortem indicaram a presença de edema pulmonar, o que, em conjunto com a infiltração neoplásica nos pulmões e no coração, justifica a instabilidade respiratória manifestada pelo paciente.

Ao comparar a avaliação citológica e histopatológica da medula óssea do paciente relatado é possível notar que ambos os exames constataram presença de hiper celularidade, porém, com composição celular diferente. A citologia demonstrou intensa contagem de células da linhagem linfóide, ao passo que a histologia demonstrou aumento de todas as linhagens blásticas. A indicação da literatura é a realização de ambos os procedimentos, uma vez que eles se complementam e juntos permitem estudo mais completo da medula óssea (RASKIN & MESSICK,

2012; GILOTRA et al. 2017), porém, em certas situações, um exame possui maior indicação que outro. A avaliação histopatológica é recomendada para avaliação da organização estrutural medular (RASKIN & MESSICK, 2012), já a citologia oferece uma avaliação morfológica superior das células (RYAN, 2016). Reagan et al. (2011) realizou um trabalho comparativo entre diversas técnicas de avaliação da medula óssea e priorizou a avaliação citológica para diferenciação de precursores hematopoiéticos, especialmente entre precursores eritróides e linfóides. No caso em questão, a hiperplasia medular constatada no exame histopatológico poderia ser decorrente de uma superestimulação da linhagem eritróide, que morfológicamente se assemelha à linhagem linfóide.

Em estudo realizado por GILOTRA et al. (2017), foi constatada sensibilidade e especificidade de 100% no diagnóstico de leucemias agudas em humanos através da aspiração de medula óssea. Já nos casos de linfoma canino, a análise da morfologia celular através da histopatologia se mostra eficiente para diagnóstico (ZANDVLIET, 2016). Ou seja, as ferramentas utilizadas na busca de um diagnóstico definitivo do caso relatado são amparadas pela literatura e apresentam resultados confiáveis. Tendo em vista a divergência dos laudos diagnósticos, sugere-se a realização de técnicas imunohistoquímicas e moleculares para maiores esclarecimentos.

O diagnóstico definitivo da neoplasia primária no caso relatado é desafiador. Estudos realizados previamente compararam aspectos clínicos e hematológicos de cães com neoplasias hematopoiéticas, visto que em alguns deles é possível notar achados semelhantes, como no caso de leucemias linfóides primárias e do linfoma disseminado (MORRIS et al., 1993; MACEWEN et al., 1977; PRESLEY et al., 2006). O desenvolvimento de sinais clínicos mais intensos com rápida progressão, somados a ausência de linfadenopatia generalizada e maior severidade dos achados de hemograma são compatíveis com um quadro de leucemia primária. No entanto, apesar da utilização de diversas ferramentas diagnósticas, a origem neoplásica não foi definitivamente determinada no presente caso.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As neoplasias hematopoiéticas são frequentes em cães e geralmente facilmente diagnosticadas com exames físico, de imagem e laboratoriais de rotina. Porém, alguns pacientes são diagnosticados com a doença em estágio avançado onde a disseminação das células neoplásicas torna o diagnóstico complexo. A realização de exames mais específicos como avaliação citológica da medula óssea contribui para um diagnóstico mais assertivo e definição da melhor conduta terapêutica. A realização do exame histopatológico é indicado para complementação do diagnóstico, além de ser fundamental em casos onde o diagnóstico ante-mortem gera questionamentos ou é impossibilitado. Atualmente o uso de ferramentas diagnósticas imunohistoquímicas e moleculares tem se difundido, auxiliando no diagnóstico e classificação de diversas neoplasias. O caso relatado ilustra a complexidade e as nuances envolvidas no diagnóstico definitivo de certas neoplasias linfóides em cães, destacando a importância da análise multidisciplinar para uma abordagem eficaz.

REFERÊNCIAS

ADAM, F. et al. Clinical pathological and epidemiological assessment of morphologically and immunologically confirmed canine leukemia. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 7, n. 3, p. 181-195, 2009.

ALEIXO, G. A. S.; ANDRADE, L. S. S. RIBEIRO, R. C. S.; Linfoma canino: revisão de literatura. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, v. 9, n. 1-4, p. 10-19, 2015.

AVERY, Anne C. The genetic and molecular basis for canine models of human leukemia and lymphoma. *Frontiers in Oncology*, v. 10, p. 23, 2020.

BENNETT, A. L. et al. Canine acute leukemia: 50 cases (1989–2014). *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 15, n. 3, p. 1101-1114, 2017.

BLACKWOOD, L.; SULLIVAN, M.; LAWSON, H. Radiographic abnormalities in canine multicentric lymphoma: a review of 84 cases. *Journal of Small Animal Practice*, v. 38, n. 2, p. 62-69, 1997.

CARDOSO, M. J. L. et al. Sinais clínicos do linfoma canino. *Arch Vet Sci*, v. 9, n. 2, 2004.

COUTO, C.G. Leukemias. In: COUTO, C.G. (ed). *Small Animal Internal Medicine*. St. Louis, Mosby, 2003, pp 1134-1138.

DE NARDI, A. B. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, v. 7, n. 2, 2002.

DOBSON, Jane M. Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *International Scholarly Research Notices*, v. 2013, 2013.

DOBSON, Jane; VILLIERS, Elizabeth; MORRIS, Joanna. Diagnosis and management of leukemia in dogs and cats. *In Practice*, v. 28, n. 1, p. 22-31, 2006.

EDWARDS, D. S. et al. Breed incidence of lymphoma in a UK population of insured dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 1, n. 4, p. 200-206, 2003.

ETTINGER, Susan N. Principles of treatment for canine lymphoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 18, n. 2, p. 92-97, 2003.

ETTINGER, S. Canine Lymphoma. *World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings*, 2017.

FAN, Timothy M. Lymphoma updates. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 33, n. 3, p. 455-471, 2003.

FIGHERA, Rafael A. et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 28, p. 223-230, 2008.

FIGHERA, Rafael Almeida et al. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. *MEDVEP–Revista Científica de Medicina Veterinária–Pequenos Animais e Animais de Estimação*, v. 4, n. 12, p. 139-146, 2006.

FIGHERA, Rafael Almeida; SOUZA, Tatiana Mello de; BARROS, Claudio Severo Lombardo de. Linfossarcoma em cães. *Ciência Rural*, v. 32, p. 895-899, 2002.

GILOTRA, Meenu et al. Comparison of bone marrow aspiration cytology with bone marrow trephine biopsy histopathology: An observational study. *Journal of Laboratory Physicians*, v. 9, n. 03, p. 182-189, 2017.

GRAFF, Emily C. et al. Hematologic findings predictive of bone marrow disease in dogs with multicentric large-cell lymphoma. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 43, n. 4, p. 505-512, 2014.

GRINDEM, Carol B. et al. Thrombocytopenia associated with neoplasia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 8, n. 6, p. 400-405, 1994.

LEIFER, Connie E.; MATUS, Robert E. Lymphoid leukemia in the dog: Acute lymphoblastic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 15, n. 4, p. 723-739, 1985.

MACEWEN, E. Gregory; PATNAIK, Amiya K.; WILKINS, Robert J. Diagnosis and treatment of canine hematopoietic neoplasms. *The Veterinary Clinics of North America*, v. 7, n. 1, p. 105-118, 1977.

MACGREGOR, John M. et al. Cardiac lymphoma and pericardial effusion in dogs: 12 cases (1994–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 227, n. 9, p. 1449-1453, 2005.

MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásicas. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. (Eds.). *Oncologia em Cães e Gatos*, ed. 2, São Paulo: Roca, 2016, cap. 25, p. 325-338.

MOORE, Antony S. Treatment of T cell lymphoma in dogs. *Veterinary Record*, v. 179, n. 11, p. 277-277, 2016.

MORRIS, J. S.; DUNN, J. K.; DOBSON, J. M. Canine lymphoid leukemia and lymphoma with bone marrow involvement: a review of 24 cases. *Journal of Small Animal Practice*, v. 34, n. 2, p. 72-79, 1993.

NEUWALD, Elisa B. et al. Epidemiological, clinical and immunohistochemical aspects of canine lymphoma in the region of Porto Alegre, Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 34, p. 349-354, 2014.

OWEN, Laurence Nightingale et al. *TNM Classification of Tumours in Domestic Animals*, World Health Organization, 1980.

PRESLEY, Robert H.; MACKIN, Andrew; VERNAU, William. Lymphoid leukemia in dogs. *Compendium*, v. 28, n. 12, p. 831-849, 2006.

PRIESTER, William A.; MCKAY, Frank W. *The occurrence of tumors in domestic animals*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1980.

PROSCHOWSKY, Helle Friis; RUGBJERG, Helene; ERSBØLL, Annette Kjær. Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 58, n. 1-2, p. 63-74, 2003.

RASKIN, Rose E.; MESSICK, Joanne B. Bone marrow cytologic and histologic biopsies: indications, technique, and evaluation. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 42, n. 1, p. 23-42, 2012.

REAGAN, William J. et al. Best practices for evaluation of bone marrow in nonclinical toxicity studies. *Toxicologic pathology*, v. 39, n. 2, p. 435-448, 2011.

REIS, Alexandre B. et al. Parasite density and impaired biochemical/hematological status are associated with severe clinical aspects of canine visceral leishmaniasis. *Research in Veterinary Science*, v. 81, n. 1, p. 68-75, 2006.

ROSENBERG, Mona P.; MATUS, Robert E.; PATNAIK, Amiya K. Prognostic factors in dogs with lymphoma and associated hypercalcemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 5, n. 5, p. 268-271, 1991.

ROUT, Emily D.; AVERY, Paul R. Lymphoid neoplasia: correlations between morphology and flow cytometry. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 47, n. 1, p. 53-70, 2017.

RYAN, D. H. Examination of The Marrow. In: *Williams Hematology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2016, pp 27-40.

SILVEIRA, Neiva Albertina; ARRAES, Sandra Mara Alessi Aristides. A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: uma revisão. *Arquivos do Mudi*, v. 12, n. 1, p. 5-14, 2008.

SKOTARCZAK, Bogumila. Canine ehrlichiosis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, v. 10, n. 2, 2003.

SÖZMEN, Mahmut et al. Use of fine needle aspirates and flow cytometry for the diagnosis, classification, and immunophenotyping of canine lymphomas. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 17, n. 4, p. 323-329, 2005.

STARRAK, Gregory S. et al. Correlation between thoracic radiographic changes and remission/survival duration in 270 dogs with lymphosarcoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 38, n. 6, p. 411-418, 1997.

TESKE, Erik et al. Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 205, n. 12, p. 1722-1728, 1994.

TESKE, E. Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *Veterinary Quarterly*, v. 16, n. 4, p. 209-219, 1994.

VAIL, D.M.; YOUNG, K.M. Hematopoietic tumors. In: WITHROW, Stephen J.; VAIL, David M. (eds). *Withrow and MacEwen's Small Animal Oncology*, 4th ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007, pp 699-784.

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, 2010.

VILLAMIL, J. Armando et al. Hormonal and sex impact on the epidemiology of cancer. *Cancer Epidemiology*, v. 2009, 2009.

WITHROW, Stephen J.; VAIL, David M.; PAGE, Rodney L. Why worry about cancer in companion animals?. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. WB Saunders, 2013. p. xv-xvi.

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

ANEXO A - Laudos do exame de Necropsia e Histopatologia**NÚMERO DO EXAME****(d804/23)****Exames realizados: [X] Necropsia [X] Histopatologia****HISTÓRICO:**

Foi recebido no setor de patologia animal da UFMG, uma cadela, labrador, 25,6 kg, que veio a óbito dia 30/06/23 (eutanásia). A paciente deu entrada no hospital no dia 28/06 apresentando quadro de dispneia e cianose de mucosas, sendo internada na UTI para cuidados intensivos e oxigenoterapia. Foi realizada radiografia torácica, sendo identificado padrão interstício alveolar difuso. Devido às alterações de leucopenia e trombocitopenia intensas vistas no hemograma colhido na data da internação, foi realizado mielograma, o qual apresentou como diagnóstico Leucemia Linfoblástica Aguda.

ACHADOS MACROSCÓPICOS:

Mucosas visíveis (ocular, vulvar e oral) difusamente e moderadamente hipocoradas (pálidas).

Boa condição corporal.

Linfonodos pré-escapulares, cervicais, poplíteos e mesentéricos discretamente aumentados (linfadenomegalia generalizada discreta). Ao corte, áreas multifocais a coalescentes brancacentas e intercaladas com áreas amarronzadas, sem distinção da região cortical e medular.

Coração com áreas multifocais a coalescentes brancacentas, em todo o epicárdio visceral, que se aprofundam ao corte. No ventrículo esquerdo há áreas multifocais milimétricas avermelhadas, que se aprofundam ao corte (hemorragias endocárdicas).

Pulmão com edema difuso discreto com áreas avermelhadas, hipocrepitantes e, por vezes, acrepitantes, firmes, multifocais, presentes em todos os lobos. Ao corte, fluía intensa quantidade de líquido avermelhado espumoso que se estende até o terço inicial da traqueia (edema pulmonar moderado).

Baço com esplenomegalia difusa moderada, difusamente pálido (vermelho-goiaba), carnoso, superfície lisa e acinzentada e ao corte, fluindo discreta quantidade de líquido ao corte.

Fígado com hepatomegalia difusa moderada com moderada acentuação do padrão lobular, discreta quantidade de fibrina aderida à capsula.

Rins com cápsulas renais difusa e moderadamente aderidas; superfície irregular; ao corte, a cortical estava com múltiplas áreas milimétricas avermelhadas, multifocais a coalescentes (nefrose renal e metástase).

Medula óssea: difusamente pálida, vermelho-clara e de consistência moderadamente liquefeita.

Demais órgãos sem alterações macroscópicas.

ACHADOS MICROSCÓPICOS:

Coração: Área focalmente extensiva de perda ou atrofia de fibras cardíaca associada a infiltração e proliferação de células redondas médias e pequenas. Essas mesmas células, morfológicamente compatíveis com linfócitos transformados estão presentes no interior de vasos de médio e pequeno calibre. As células proliferadas se distribuem em padrão sólido e são sustentadas por escasso estroma fibrovascular. O citoplasma é eosinofílico e escasso e o núcleo é redondo, central e com cromatina por vezes densa, por vezes rendilhada. Anisocitose, anisocariose e pleomorfismo celular são moderados. Foram observadas 17,5 figuras de mitose em dez campos de maior aumento (Obj. 40x; equivalente a 2,37mm²).

Pulmões: difusamente nos alvéolos há moderada quantidade de material eosinofílico e amorfo (edema). Nos vasos, espaço perivascular, e sinusoides alveolares, multifocal e intensamente, na região do córtex e na medula há proliferação neoplásica maligna semelhante à descrita anteriormente.

Linfonodos peribronquiais: nos vasos e espaço perivascular, multifocal e intensamente, na região do córtex e na medula há proliferação neoplásica maligna semelhante à descrita anteriormente.

Baço: polpa vermelha com moderada quantidade de plasmócitos e ocasionais células de Mott (plasmocitose moderada); moderada quantidade de pigmento granular acastanhado no citoplasma de macrófagos (sugestivo de hemossiderina); moderada eritrofagocitose; discreta deposição de fibrina; e grande quantidade de megacariócitos (hematopoese extramedular).

Rins: áreas multifocais moderadas de infiltrado inflamatório linfo-histioplasmocitário em interstício, predominantemente perivascular, associado a deposição discreta de fibrina (nefrite intersticial linfohistioplasmocitário multifocal moderada). Em áreas multifocais da região cortical, o epitélio dos túbulos está com citoplasma amplo, acentuadamente vacuolizado e hipereosinofílico (degeneração), por vezes com núcleos picnóticos, associado a restos celulares (necrose).

Fígado: predominantemente nas regiões periportais e portais, há discreta proliferação neoplásica maligna semelhante à descrita anteriormente.

Pâncreas: predominantemente nas regiões perivasculares há discreta quantidade de células neoplásicas malignas semelhantes às descritas anteriormente.

Medula óssea: hipercelular, com proliferação de células de todas as linhagens blásticas.

DIAGNÓSTICOS MORFOLÓGICOS:

Coração: linfoma e hemorragias endocárdicas multifocais.

Rins: nefrite intersticial linfohistioplasmocitário multifocal moderada, degeneração e necrose tubular (nefrose).

Fígado: metástase de linfoma e hepatomegalia difusa moderada.

Pulmão: edema pulmonar difuso moderado.

Baço: esplenomegalia difusa moderada, plasmocitose moderada e hematopoese extramedular.

Linfonodos: linfadenomegalia difusa moderada.

Linfonodos peribronquiais: metástase de linfoma.

Pâncreas: metástase de linfoma.

Medula óssea: hiperplasia medular.

CONCLUSÃO:

Linfoma multicentrico.

ANEXO B - Laudo de Citologia de Medula Óssea

CITOLOGIA CLÍNICA

Amostra 1:	Citologia de medula óssea.
Suspeita clínica:	
Avaliação microscópica:	Fundo de lâmina composto por material amorfo basofílico, concentração moderada de vacúolos de gordura e concentração intensa de hemácias. Presença de concentração moderada de partículas, com relação célula:gordura de 75% (VR: 25-75%), com 0-1 megacariócito/partícula (VR: 2-7). No diferencial ao redor das partículas, a composição celular apresenta predomínio absoluto de células linfoides médias à grandes (maior que 90%), o restante composto principalmente por células precursoras eritroides. As células linfoides apresentam baixa relação núcleo:citoplasma, com núcleos ovalados porém frequentemente edentados (menor que 25%), apresentando padrão de cromatina grosseiro e nucléolos predominantemente não visíveis e citoplasma intensamente basofílico, frequentemente com microvacuolizações. Presença de concentração intensa de fragmentos citoplasmáticos. O índice mitótico é alto (maior que 5 mitoses/5 campos de 400x), incluindo mitoses atípicas.
Diagnóstico citológico:	Amostra compatível com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).