

## Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 18 (1)

January/February 2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/18120252028>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/2028>



# Linfoma multicêntrico de imunofenótipo B em felino jovem doméstico FeLV positivo: relato de caso

## Multicentric lymphoma of immunophenotype B in a FeLV-positive young domestic feline: case report

**Mariana Moreira Lopes**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

**Ana Maria de Souza Almeida**

Universidade Federal de Goiás

**Franciane Lídia César**

Centro de Especialidade e Internação Veterinário

**Daniel Nunes de Araújo Moura**

OncLife Vet

*Autor correspondente*

**Eduardo de Paula Nascente**

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

[eduardopaula@pucgoias.edu.br](mailto:eduardopaula@pucgoias.edu.br)

**Resumo.** O linfoma é uma neoplasia hematopoiética comum em felinos, representando até 30% das neoplasias na espécie e 90% das hematopoiéticas. Sua classificação baseia-se em aspectos anatômicos, morfológicos, imunofenotípicos e moleculares. Os fatores de risco incluem idade, raça e infecções concomitantes por FeLV ou FIV, sendo o vírus FeLV um fator que eleva o risco de linfoma em 60 vezes. O diagnóstico abrange a análise clínica, citologia, histopatologia e imunofenotipagem. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de linfoma multicêntrico de imunofenótipo B em um felino jovem doméstico FeLV positivo, discutindo os aspectos clínico-patológicos e as abordagens diagnósticas e terapêuticas adotadas. Foi atendido um paciente felino, macho, de 1 ano e 5 meses, que apresentava inicialmente hiporexia e linfadenomegalia, e que, após a realização de citologia e PCR PARR, associado aos aspectos clínicos, foi diagnosticado com linfoma de imunofenótipo B. O paciente foi submetido ao protocolo quimioterápico CHOP, mas, apesar dos cuidados intensivos, retornou ao hospital apresentando desconforto e complicações, evoluindo, em outro momento, a óbito no transoperatório de um procedimento cirúrgico de esofagostomia. Conclui-se que a presença da retrovírose exerce influência direta sobre o prognóstico do paciente, impactando na taxa de sobrevivência e na qualidade de vida.

**Palavras-chaves:** neoplasia, felino, hematopoiético.

**Abstract.** Lymphoma is a common hematopoietic neoplasm in felines, accounting for up to 30% of neoplasms in the species and 90% of hematopoietic neoplasms. Its classification is based on anatomical, morphological, immunophenotypic, and molecular aspects. Risk factors include age, breed, and concomitant infections by FeLV or FIV, with the FeLV virus being a factor that increases the risk of lymphoma by 60 times. Diagnosis includes clinical analysis, cytology, histopathology, and immunophenotyping. The aim of this study is to report a case of multicentric lymphoma with B immunophenotype in a young FeLV-positive domestic cat, discussing the clinicopathological aspects and the diagnostic and therapeutic approaches adopted. A 1-year and 5-month-old male feline patient initially presented with hyporexia and lymphadenomegaly. After cytology and PCR PARR, combined with clinical aspects, the cat was diagnosed with B immunophenotype lymphoma. The patient underwent the CHOP chemotherapy protocol, but despite intensive care, returned to the hospital with discomfort and complications, later progressing to death during the

intraoperative period of an esophagostomy procedure. It is concluded that the presence of retrovirocrosis has a direct influence on the patient's prognosis, impacting survival rate and quality of life.

**Keywords:** neoplasm, feline, hematopoietic.

## Introdução

O linfoma é uma neoplasia de origem hematopoiética de grande incidência em animais domésticos (Waite *et al.*, 2013). Trata-se de uma neoplasia maligna comumente observada em felinos, representando cerca de 20 a 30% dos casos de neoplasias nessa espécie e, 90% dentre as neoplasias hematopoiéticas (Geine-Romanova e Houtana, 2023; Sunpongsriet *et al.*, 2022). A neoplasia é resultante da proliferação em condições anormais de uma população linfocítica, desencadeando as apresentações clínicas caracterizadas pela formação de massas sólidas outorgadas de tecidos em órgãos (Geine-Romanova e Houtana, 2023).

Os linfomas são classificados por meio de aspectos relacionados ao acometimento anatômico, morfologia celular e arquitetura tecidual, imunofenótipo e características moleculares (Barrs e Beatty, 2012). A classificação anatômica é subdividida em linfomas nodais, que incluem o multicêntrico e o mediastinal, e extranodais, considerando o alimentar, cutâneo, tímico, ocular, renal e espinhal (Horta *et al.*, 2021). As classificações morfológicas ocorrem, principalmente, de acordo com o padrão de crescimento (difuso ou folicular) e tamanho celular (células pequenas, médias ou grandes). Outra classificação é em relação ao imunofenótipo, podendo apresentar predomínio de células T ou B (Dalek e Nardi, 2016).

A ocorrência da doença nos felinos está associada a alguns fatores de risco. Dessa forma, o linfoma é comumente observado em animais jovens de cerca de dois anos de idade, machos e de pelo curto, cuja prevalência aparenta ser maior em raças siamesas e orientais. Outro fator de risco está associado às infecções pelo vírus da leucemia felina (FeLV) e imunodeficiência felina (FIV) (Versteeghet *et al.*, 2023).

Sabe-se que o vírus da FeLV se integra ao DNA da célula hospedeira, causando alterações a nível de crescimento celular, podendo desencadear a expressão de características de malignidade. Por outro lado, o vírus da FIV atua indiretamente no mecanismo da oncogênese, por meio de imunossupressão, incapacitando o sistema imunológico de realizar a destruição de células neoplásicas malignas (Dalek e Nardi, 2016). Assim, é reconhecido que felinos soropositivos para FeLV possuem um risco 60 vezes maior para o desenvolvimento de linfoma quando comparados a animais hígidos (Sunpongsriet *et al.*, 2022).

A abordagem diagnóstica deve incluir a história clínica, exame físico, exame citológico, histopatológico e fenotípico, a partir de amostras do tecido acometido. A citopatologia é um método de triagem, que deve ser realizado por punção aspirativa por agulha fina (PAAF), enquanto a

histopatologia fornece o diagnóstico e a classificação morfológica do linfoma (Vail *et al.*, 2019). O imunofenótipo é realizado por meios de diversas técnicas moleculares, as quais incluem a citometria de fluxo, reação em cadeia de polimerase (PCR-PARR) e imunohistoquímica (Dalek e Nardi, 2016).

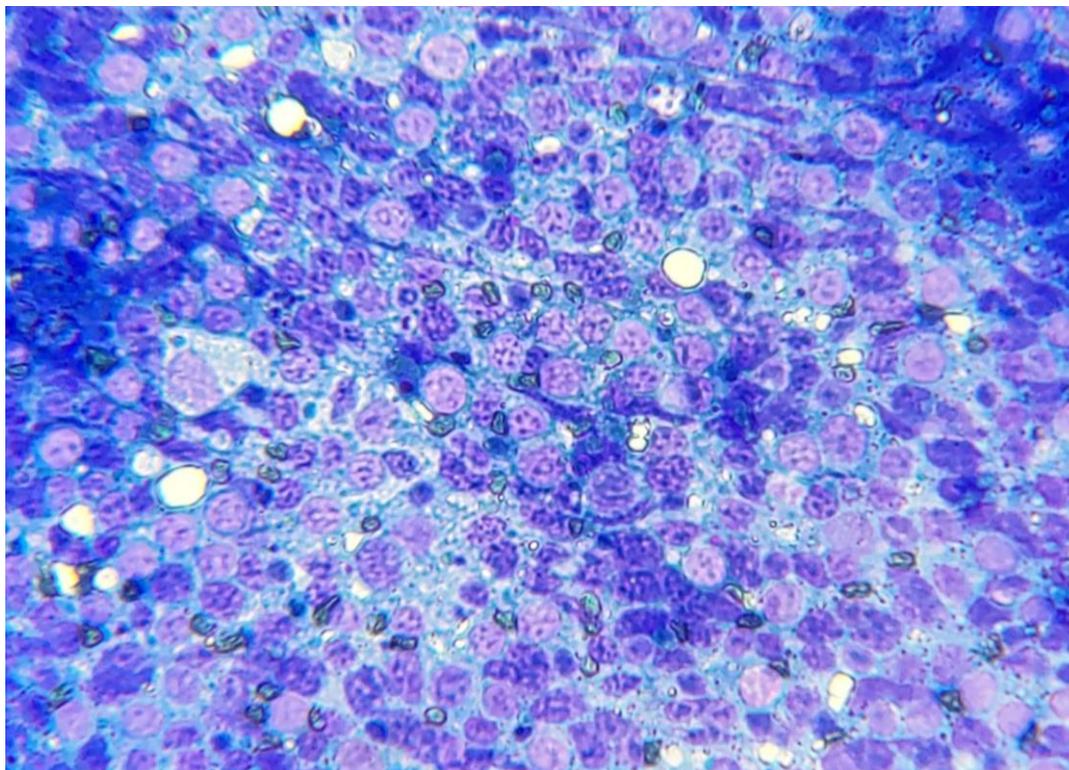
A imunofenotipagem do linfoma é extremamente importante para auxiliar o oncologista no processo de estadiamento da doença, em adição a outros exames complementares, como hematológicos, análises bioquímicas e exames de imagem (radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada) (Mason e Pittaway, 2022). Neste contexto, o objetivo do presente trabalho foi relatar a condução de um caso clínico de linfoma multicêntrico de imunofenótipo B em um felino jovem FeLV positivo, descrevendo os principais aspectos clínico-patológicos, abordagens diagnóstica e terapêutica adotadas na condução do caso.

## Material e Métodos

Foi atendido no dia 26 de fevereiro de 2024 um paciente felino, sem raça definida (SRD), macho, fértil, um ano e cinco meses de idade e peso de 3,2kg. A queixa principal relatada pelos tutores era de um quadro de hiporexia e aumento de volume em região topográfica de linfonodos retrofaríngeos e abdominais. O paciente já havia sido atendido no mesmo mês, em outra clínica do setor privado pelo mesmo motivo, o qual realizou hemograma, dosagem sérica de ureia, creatinina e GGT, bem como, ultrassonografia abdominal. Não foram encontradas alterações dignas de nota nos exames laboratoriais, porém, a ultrassonografia evidenciou quadro de linfadenopatia (linfonodo ilíaco esquerdo) e alterações que sugerem gastrite e nefropatia crônica com diagnóstico diferencial sugestivo de neoplasia renal.

Adicionalmente, o mesmo foi submetido a consulta com oncologista veterinário, o qual submeteu o paciente à realização de PAAF de linfonodo retrofaríngeo. A citologia revelou população heterogênea de linfócitos, representada em mais de 85% por células médias a grandes, as quais possuem citoplasma escasso, de coloração azul-pálido e contornos bem delimitados, núcleo de formato arredondado com cromatina em rendilhado grosseiro e um a três nucléolos visíveis (Figura 1). Foram observadas à análise por microscopia, cerca de 15 figuras de mitose, além de evidentes sinais de atipias celulares, incluindo a angulação nucleolar, anisonucleólise, variação quanto a relação núcleo/citoplasma e macronucleólise. Diante dos achados descritos, foi sugerido tratar-se de um quadro de linfoma.

**Figura 1.** Citologia de linfonodo retrofaríngeo em felino, macho, fértil, sem raça definida, um ano e cinco meses de idade. Nota-se amostra hiper celular, com predomínio de células médias a grandes, as quais possuem citoplasma escasso, contornos bem delimitados e núcleo redondo. Ao fundo laminar observa-se conteúdo azul-claro homogêneo. Panótico rápido, 40x.



Nesse sentido, o mesmo profissional realizou nova coleta de amostra do linfonodo retrofaríngeo por punção com agulha fina e, posteriormente, a amostra foi submetida à realização de teste de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real para Ensaio dos Receptores de Rearranjo Gênico (PCR PARR). Dessa forma, por meio de avaliação da imunofenotipagem, o exame demonstrou resultado clonal para IgH maior, policlonal para IgH menor e arranjo policlonal para TCR $\gamma$ . Assim, a partir da avaliação de arranjo clonal baseado na amplificação da recombinação dos receptores, foi atribuído diagnóstico de linfoma de imunofenótipo B.

Ressalta-se que durante a consulta, foi informado que o paciente possui resultado sorologia positiva para FeLV e apresentou afecção auricular pós-resgate (outubro de 2022), com evolução para um processo inflamatório abscedativo. Além disso, em novembro de 2022, foi diagnosticado com micoplasmose, porém, após tratamento, apresentou melhora clínica. Durante a consulta realizada, ao exame físico geral, observou-se desidratação estimada em 7% e linfadenomegalia multicêntrica (retrofaríngeos, submandibulares e abdominais), com demais parâmetros fisiológicos sem alterações dignas de nota. Assim, foi recomendada a internação para administração de fluidoterapia intravenosa e a realização de exames

complementares (hemograma, dosagens séricas de creatinina e fosfatase alcalina, eletrocardiograma e ecocardiograma).

No primeiro hemograma realizado no dia 26 de fevereiro (Tabela 1), observou-se leucocitose com desvio à direita, basofilia e hiperproteinemia. Entretanto, à citologia da série leucocitária, foi observada moderada quantidade de linfócitos reativos, raros linfócitos atípicos e neutrófilos tóxicos com discreta basofilia e citoplasma espumoso. As bioquímicas revelaram aumento de creatinina (azotemia pré-renal) e diminuição de fosfatase alcalina em relação ao valor de referência para a espécie. Diante dos resultados obtidos e quadro clínico apresentado pelo paciente, foi solicitada a realização de uma nova consulta com oncologista, a qual ocorreu no dia 27 de fevereiro.

Além dos relatos preliminares, os tutores informaram que o animal fazia uso das medicações gabapentina (5mg/kg/VO/BID) e metilprednisolona (1,5mg/kg/VO/SID), exibindo ainda há duas semanas, quadro de prostração, apatia e um aparente episódio de síncope durante manejo. Neste contexto, optou-se pelo tratamento com a realização do protocolo quimioterápico denominado CHOP (C: Ciclofosfamida; H: Doxorubicina; O: Vincristina; P: Prednisolona) para linfoma. Este foi iniciado em 28 de fevereiro de 2024, após nova avaliação laboratorial (Tabelas 1 e

2). Assim, a primeira sessão de quimioterapia foi realizada com a administração do quimioterápico vincristina (0,65mg/m<sup>2</sup>/IV), mantendo a metilprednisolona (1,5mg/kg/VO), medicamento este que já estava sendo administrado desde o dia 20 de fevereiro de 2024.

O paciente recebeu alta médica no dia seguinte (29 de fevereiro de 2024), sendo liberado após melhora clínica, com prescrição de ondansetrona (0,8mg/kg/VO/BID), Nuxcell Fel<sup>®</sup> (2g/animal/VO/SID) e cobavital (1mg/kg/VO/BID). Entretanto, retornou ao estabelecimento no dia 02 de março, devido ao tutor não conseguir administrar as medicações e por exibir algia abdominal, anúria e estrangúria. O paciente foi então novamente internado para avaliação, devido a suspeita de obstrução uretral, cuja abordagem inicial consistiu no resgate analgésico com morfina (0,05mg/kg/IV/TID) e fluidoterapia intravenosa com ringer com lactato. Ademais, foi solicitado um novo hemograma (Tabela 1) e USG para avaliação do desconforto abdominal e a necessidade de cistocentese de alívio.

Com a realização do terceiro hemograma (02/03/24), foi observada neutrofilia com desvio à esquerda, monocitose e basofilia, além de trombocitopenia e a presença discreta de linfócitos reativos, raros linfócitos atípicos, moderada

quantidade de neutrófilos tóxicos, corpúsculos de Döhle e raros neutrófilos em rosca. O exame ultrassonográfico revelou a presença de fluido subcapsular em ambos os rins, com tecido adjacente reativo e nefropatia crônica, linfadenopatia inflamatória em cavidade abdominal (Figura 2A), lama biliar em discreta quantidade, além de baço com ecotextura heterogênea (Figura 2B), sugerindo hematopoiese extramedular ou processo inflamatório, mas não descartando infiltrado neoplásico.

O animal recebeu alta no dia 03 de março de 2024. Contudo, retornou novamente ao hospital veterinário dois dias após para realização de colheita de amostras para exames pré-quimioterápicos (hemograma, ALT e creatinina). O hemograma evidenciou discreta basofilia, presença de equinócitos e hemácias em rouleaux. A dosagem bioquímica de ALT foi de 206,9 U/l (referência para a espécie: 6,0 - 83 U/l), sem alteração significativa na concentração de creatinina. Assim, a segunda sessão de quimioterapia foi realizada no dia 06 de março de 2024, com a administração de ciclofosfamida (240 mg/m<sup>2</sup>/VO). No mesmo dia foi realizada a prescrição de prednisolona (1,2mg/kg/VO/SID/7 dias), de modo que após esse período, a dose foi reajustada para 0,8mg/kg.

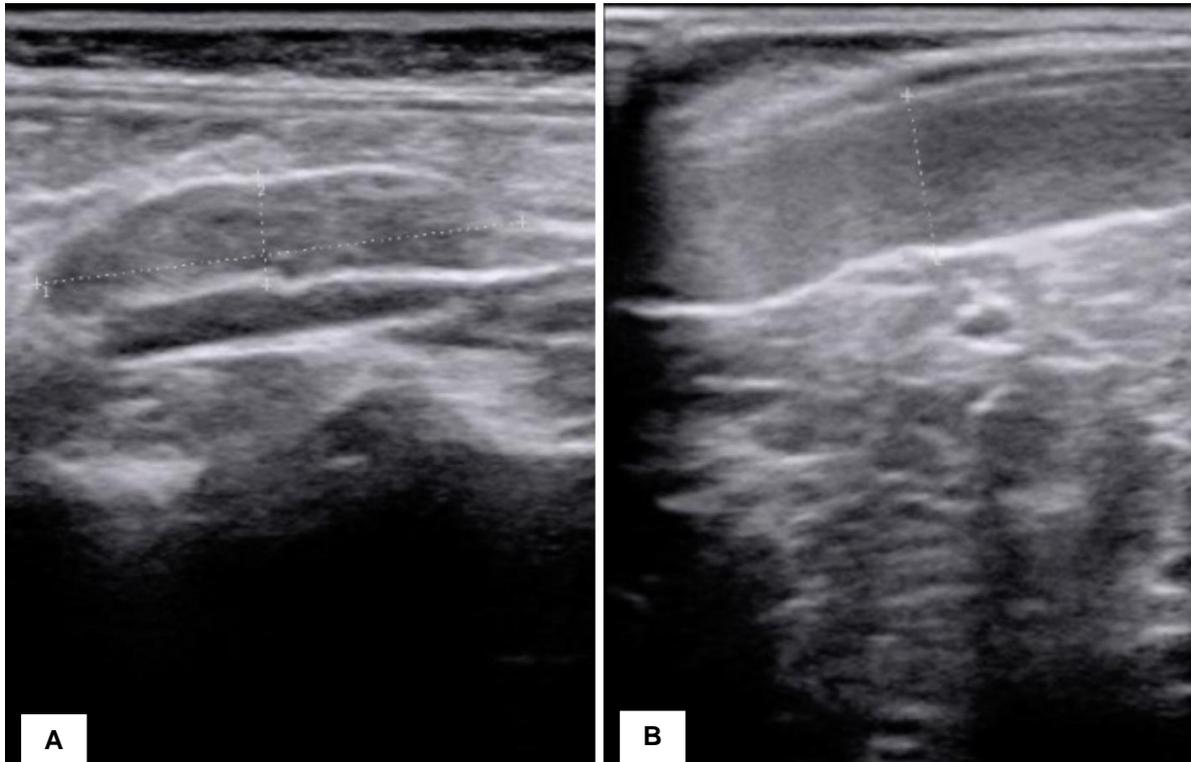
**Tabela 1.** Relação dos hemogramas realizados no período entre 26 de fevereiro e 14 de março de 2024 em paciente felino, macho, fértil, sem raça definida, um ano e cinco meses de idade, atendido em uma clínica veterinária do setor privado em Goiânia, Goiás, Brasil.

Eritrograma	Resultados					Referências
	26/02	28/02	02/03	05/03	14/03	
Eritrócitos	6,52	7,24	5,82	6,0	5,58	5,0 – 10,0 milhões/ $\mu$ L
Hemoglobina	10,6	11,6	9,3	9,5	9,5	8,0 – 15,0 g/dL
Hematócrito	31	35	28	29	28	24 – 45 %
V.C.M	47,5	48,3	48,1	48,3	47,8	39,0 – 55,0 fL
C.H.C.M	34,1	33,2	33,2	32,8	33,9	31,0 – 35,0 g/dL
R.D.W-C.V	17,5	18,1	17,5	17,5	17,2	14,0 – 19,0 %
Leucograma	Resultados					Referências
	26/02	28/02	02/03	05/03	14/03	
Leucócitos	20.300	15.000	11.000	9.100	3.800	5.500 – 19.500 / $\mu$ L
Mielócitos	0	0	0	0	0	0
Metamielócitos	0	0	0	0	0	0
Bastonetes	0	302	1.320	0	0	0 – 390
Segmentados	14.413	13.439	5.720	6.279	2.242	2.475 – 12.480
Linfócitos	5.075	1.208	2.530	2.093	1.444	1.485 – 7.020
Eosinófilos	203	0	220	0	76	0 – 1.365
Monócitos	406	151	1.100	91	38	0 - 975
Basófilos	203	0	110	91	0	0 / raros
Proteínas plasmáticas	8,7	8,0	8,4	8,0	8,2	6,0 – 8,0 g/dL
Plaquetas	280.000	454.000	67.000	450.000	216.000	200.000 – 800.000

**Tabela 2.** Relação dos exames bioquímicos realizados no período entre 26 de fevereiro e 14 de março de 2024 em paciente felino, macho, fértil, sem raça definida, um ano e cinco meses de idade, atendido em uma clínica veterinária do setor privado em Goiânia, Goiás, Brasil.

Bioquímica	Resultados				Referências
	26/02	28/02	05/03	14/03	
Creatinina	4,39	0,97	1,26	1,26	0,8 – 1,8 mg/dL
Fosfatase alcalina	23	-	-	-	25 – 93 U/l
ALT	-	-	206,9	58	6,0 – 83 U/l

**Figura 2.** Ultrassonografia abdominal de felino, sem raça definida, macho, fértil, um ano e cinco meses de idade, com suspeita de linfoma multicêntrico. (A) Linfonodo ilíaco de tamanho aumentado (dimensões de 2.74cm x 0.58cm), hipoecogênico e de aspecto homogêneo. (B) Baço apresentando ecogenicidade usual e ecotextura heterogênea, pela presença de focos hipoecogênicos distribuídos sobre o parênquima.



A terceira sessão de quimioterapia deu-se no dia 14 de março de 2024. Após a admissão do paciente na internação, foram realizados novos exames complementares (hemograma, ALT e creatinina). O hemograma apresentou leucopenia por neutropenia e linfopenia, discretas anisocitose e acantócitos, raros ceratócitos, moderados linfócitos reativos e discretos linfócitos atípicos observados na avaliação microscópica. Na internação foi realizada a administração de fluidoterapia intravenosa (Ringer com lactato), ondansetrona (0,1ml/kg/IV), citrato de maropitant (1mg/kg/IV) e dexametasona (0,2mg/kg/IV). A sessão de quimioterapia consistiu em uma nova administração de vincristina (0,65mg/m<sup>2</sup>/IV), a qual ocorreu sem intercorrências. No mesmo dia foi realizada nova prescrição de prednisolona (0,8mg/kg/VO/SID) por período indeterminado. No dia 17 de março de 2024, o paciente foi atendido em decorrência de alteração comportamental pós-administração rotineira das medicações. Foi relatado pelo tutor que o mesmo se encontrava inquieto e incomodado, com pupilas midriáticas e insônia. Ao exame físico foi observada postura cifótica, com sensibilidade dolorosa a palpação epaxial torácica e lombar. Não foram observadas alterações nos demais parâmetros físicos e não foram prescritas ou administradas medicações. Posteriormente, o paciente foi submetido ao procedimento de esofagostomia para colocação de sonda esofágica em outro

estabelecimento, entretanto, evoluiu à óbito por parada cardiorrespiratória durante o transoperatório.

### Resultados e discussão

O linfoma multicêntrico, quando comparado as demais classificações anatômicas, possui ocorrência menor que 10% em pequenos animais, sendo ainda, o tipo de linfoma com a menor casuística em felinos, com representatividade de 4 a 10% na espécie (Geine-Romanova e Houtana, 2023). O perfil do paciente descrito neste trabalho corrobora a trabalhos publicados anteriormente, visto que a maior prevalência do linfoma nos felinos era das formas mediastinais e multicêntricas, com acometimento de animais com idades inferiores a cinco anos e com *status* soropositivo para FeLV, correspondendo em 60% a 70% dos pacientes acometidos (Waite *et al.*, 2013; Sunpongsriet *et al.*, 2022).

Tratando-se de um paciente resgatado, não se sabe o histórico quanto ao seu calendário vacinal, mas sabe-se que a ocorrência do linfoma associado ao FeLV está relacionada principalmente a áreas endêmicas, onde a vacinação não é bem estabelecida (Geine-Romanova e Houtana, 2023). No Brasil, estudo soroepidemiológico recente evidenciou que a frequência de felinos infectados pelo vírus varia entre 0,3% e 47,2%, de modo que diversos fatores de risco estão associados à ocorrência da infecção, dentre eles o acesso à rua,

como visto no paciente deste caso, que fora resgatado (Zanutto *et al.*, 2023).

Os linfócitos neoplásicos possuem características de imunorreatividade ao antígeno da retrovírose, o que justificaria a maior suscetibilidade do paciente em questão ao desenvolvimento desta condição (Silva *et al.*, 2022; Leite-Filho *et al.*, 2020). Este processo envolve inicialmente o reconhecimento do receptor da célula hospedeira pelo vírus, que ao ser internalizado realiza e libera cópias do genoma viral (provírus), capazes de integrar-se ao material genético da célula hospedeira, formando sequências promotoras e potenciadoras da transcrição do gene viral, que darão origem a novos vírus, a partir do modelo genético pré-estabelecido (Silva, 2019).

Conforme acontece o processo de mitose e renovação das células somáticas, pode haver o surgimento de mutações insercionais, em que o vírus é inserido em um sítio próximo ao gene celular, tornando-se um proto-oncogene com função promotora importante no surgimento do processo neoplásico do linfoma. Logo, se a inserção for no gene supressor do tumor, o processo de transcrição do genoma pode ser alterado, favorecendo o crescimento desordenado das células neoplásicas (Silva, 2019). Dessa forma, o mecanismo geral de formação da neoplasia se dá a partir do desenvolvimento da mutação de células linfoides do sistema imunológico, transformando-se em células cancerígenas (Silva *et al.*, 2022).

A avaliação do paciente com base na história clínica, anamnese, sintomatologia e exame físico são essenciais no direcionamento da suspeita clínica. O quadro de hiporexia com linfadenopatia multicêntrica observado no paciente em questão corrobora ao descrito por Jericó *et al.* (2015) e Jark e Rodrigues (2022). Segundo esses autores, além dos linfonodos supracitados, outros linfonodos palpáveis também podem exibir anormalidades quanto ao tamanho, principalmente os axilares e inguinais. Além disso, outros sinais clínicos podem ser observados nesses pacientes, como perda de peso, anorexia e letargia (Silva, 2019).

Conforme observado durante o exame físico geral, a desidratação do paciente pode ter influenciado diretamente sobre o quadro de azotemia pré-renal (Jericó *et al.*, 2015). Entretanto, sabe-se que nesses pacientes também pode ser visualizada disfunção renal primária ou por influência neoplásica, sendo este um achado passível de ser observado em todas as apresentações clínicas do linfoma, muitas vezes acompanhada por hiperfosfatemia e hipercalemia e eventualmente o quadro de acidose metabólica, pelo aumento do Ânion GAP (Gabor *et al.*, 2000).

Durante a condução do caso em questão, não foram realizados exames adicionais como hemogasometria e dosagens séricas dos níveis de cálcio. Entretanto, ressalta-se que a hipercalemia é uma alteração eletrolítica passível de ser observada nesses pacientes, podendo ainda estar correlacionada a nefropatias nesses felinos (Rabelo,

2012). A ocorrência desse distúrbio possui relação com disfunções no metabolismo ósseo, pela produção excessiva de paratormônio ou secreção ectópica e a produção de calcitriol pelas células neoplásicas (Rabelo, 2012).

A exceção do último hemograma realizado, no paciente deste estudo não foram observadas alterações hematológicas significativas (Nelson e Couto, 2015). Apesar disso, podem ser observados quadros de anemia arregenerativa, leucocitose, neutrofilia (com ou sem desvio a esquerda), monocitose, linfocitose discreta, eosinofilia, reações leucêmicas, trombocitopenia e citopenias isoladas ou combinadas (Nelson e Couto, 2015). Essas anormalidades são resultado de processos de infiltração neoplásica da medula óssea, hipofunção ou hiperfunção esplênica, alterações imunomediadas (anemia hemolítica imunomediada ou trombocitopenia imunomediada) (Nelson e Couto, 2015). Entretanto, o aumento do número de células (monocitose, eosinofilia e reações leucêmicas), podem ser induzidas pela produção tumoral de substâncias bioativas, gerando a liberação de interleucinas e fatores de crescimento hematopoiético (Nelson e Couto, 2015).

O hemograma realizado no dia 14 de março de 2024 revelou um quadro de toxicidade hematológica, como descrito por Jark e Rodrigues (2022), caracterizado como leucopenia por neutropenia e linfopenia. Segundo esses autores, os agentes quimioterápicos possuem ação mielotóxica, refletida em diferentes graus sobre a contagem total de leucócitos no hemograma, o que corrobora ao observado no paciente deste caso, após a administração do agente alquilante ciclofosfamida. Ademais, de acordo com Thrall *et al.* (2022), a linfopenia pode ocorrer a partir do excesso de glicocorticosteroides e do uso de agentes quimioterápicos. Entretanto, esses autores ainda afirmam que quadros graves de linfopenia em felinos podem estar associados ao linfoma e a infecção por FeLV, além de que, à citologia, podem ser observados linfócitos atípicos, como neste caso.

As anormalidades bioquímicas podem resultar da produção de substâncias bioativas pelas células tumorais mas podem estar associadas ao grau de acometimento do órgão afetado pelo infiltrado neoplásico ou por doenças crônicas (Nelson e Couto, 2015). Além da azotemia já citada, o paciente exibiu aumento de ALT após realização da primeira sessão de quimioterapia. Tal cenário permite inferir acerca de possível dano hepatocelular (Gabor *et al.*, 2000). Porém, apesar do grau de elevação da ALT não ser específico para demonstrar a gravidade de uma doença primária, aumentos na sua atividade (três vezes o normal) podem ser observados nos casos de hepatites tóxicas, as quais podem estar relacionadas aos quimioterápicos (Lopes *et al.*, 2007).

Segundo Little (2012), o diagnóstico do linfoma pode ser feito com base no exame citológico, histopatológico e por meio de técnicas de análise molecular, como o PARR. O diagnóstico

inicialmente atribuído ao paciente deste relato foi por citologia, ferramenta diagnóstica útil, rápida, pouco invasiva e, que quando associada a outros aspectos clínicos, auxiliam diretamente no estabelecimento do diagnóstico de linfoma multicêntrico (Clifford e Mullin, 2015). Citologicamente, os achados descritos no laudo se assemelham aos apresentados por Jark e Rodrigues (2022), porém, deve-se ponderar que a linfadenopatia difusa nos animais pode ocorrer por causas não neoplásicas, com padrão celular semelhante, sendo necessária a realização de exames adicionais com o objetivo de minimizar a chance de resultados falso-positivos e falso-negativos, já que a citologia pode ser equívoca (Chun, 2011; Clifford e Mullin, 2015; Kuet *et al.*, 2016; Mason e Pittaway, 2022).

A não realização do exame histopatológico neste caso, impossibilitou a classificação morfológica do linfoma. Essa técnica diagnóstica é imprescindível para determinar o padrão morfológico desta neoplasia, o qual inclui o padrão tecidual (nodular ou difuso) e características celulares (Meuten, 2017). Apesar disso, é válido ressaltar que não há padronização bem esclarecida para classificação dos linfomas em cães e gatos, sendo utilizado na rotina diagnóstica a classificação determinada pela *National Cancer Institute Working Formulation* e pela *Revised European and American Lymphoma/World Health Organization* (Stansfeldt *et al.*, 1988; Felleret *et al.*, 2004). Porém, a identificação do imunofenótipo da neoplasia é realizada por meio de técnicas moleculares, a exemplo da imunohistoquímica e reação em cadeia de polimerase para reorganização de receptores de antígenos (PARR).

Por meio da realização do PARR foi possível identificar que o caso se tratava de imunofenótipo B. O PCR PARR é um teste molecular que visa a amplificação de genes receptores de imunoglobulinas para avaliar características de clonalidade celular, possibilitando a diferenciação de linfócitos policlonais (reativos) de linfócitos monoclonais (neoplásicos) e determinando o imunofenótipo do linfoma, a partir da diferenciação de rearranjos clonais de células B e T (Avery, 2012; Mason e Pittaway, 2022). O PARR utiliza do princípio de os linfócitos possuírem sequências únicas de nucleotídeos em regiões específicas da fita de DNA, como a região de complementaridade (CDR3) da imunoglobulina (IgH maior e IgH menor) e dos receptores de células T (TCR). A região CDR3 é composta pela combinação de genes V, D e J nos linfócitos B, e V e J (TCR $\gamma$ ) em linfócitos T (Gonçalves *et al.*, 2021).

De acordo com Leite-Filho *et al.* (2020) e Silva *et al.* (2022), este imunofenótipo é frequentemente associado à presença do vírus da FeLV em células neoplásicas (Fabrizio *et al.*, 2014). Ressalta-se que os linfomas de imunofenótipo B apresentam rearranjos clonais aos genes de imunoglobulina, não podendo apresentar rearranjos clonais aos receptores de células T. Assim, embora

a citometria de fluxo e a imunohistoquímica sejam os testes de maior escolha na determinação do fenótipo, o exame PARR demonstra-se como um exame eficaz para deduzir a linhagem celular do processo neoplásico (Avery, 2012).

Apesar da não realização de exame imunohistoquímico e diagnóstico molecular de linfoma posterior, o paciente foi submetido ao início do protocolo quimioterápico, visto que os aspectos clínicos e citopatológicos eram fortemente indicativos de linfoma, entidade neoplásica considerada uma emergência oncológica. O protocolo quimioterápico adotado na condução do caso, encontra-se de acordo ao preconizado na literatura científica (Waite *et al.*, 2013; Versteegh *et al.*, 2023), o qual consiste na utilização de uma abordagem multicíclica e multimedicamentosa.

Os protocolos mais comuns são o COP e o CHOP. O protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) apresenta taxas de resposta que variam entre 39% e 79%, com tempos médios de sobrevivência de 45 a 239 dias. Com protocolos baseados em CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona), as taxas de resposta nos pacientes variam entre 84% e 95%, com tempos médios de sobrevivência de 210 a 296 dias (Waite *et al.*, 2013; Versteegh *et al.*, 2023). Todavia, felinos soropositivos para FeLV possuem prognóstico desfavorável, com tempo médio de sobrevivência entre 37 a 134 dias (Sunpongri *et al.*, 2022).

A prednisolona pode ser administrada isoladamente ou como parte do protocolo COP/CHOP (Lynch, 2016). A utilização do glicocorticoide visa o efeito linfólítico, resultando na regressão da massa tumoral e melhora do quadro clínico (Hlavaty *et al.*, 2021). Além disso, atua como suporte ao paciente, agindo como estimulante de apetite e antiemético, contribuindo para o bem-estar e a qualidade de vida, podendo ter seu uso iniciado dias ou semanas antes do início da quimioterapia (Todd *et al.*, 2022). Entretanto, o estudo de Wolfesberger *et al.* (2017), revelou que o tratamento prévio com glicocorticoides pode representar um fator de resistência à quimioterapia pelas células neoplásicas.

Todos os fármacos quimioterápicos citados foram utilizados em doses adequadas e que respeitaram o intervalo terapêutico (Lynch, 2016; Horta *et al.*, 2021). Houve exceção apenas quanto a doxorubicina, que não chegou a ser administrada nesse caso. A toxicidade relacionada aos fármacos é outra preocupação, a qual é avaliada por meio da percepção de sinais clínicos como, êmese, diarreia, febre, anorexia, obstipação, alopecia e dor (Teske *et al.*, 2012). Dessa forma, a dor é um dos principais fatores ligados à qualidade de vida dos pacientes, podendo essa estar presente em cerca de 30% das neoplasias, com variação de acordo com a intensidade e estágio tumoral (Jericó *et al.*, 2015). Com base nisso, faz-se necessário o manejo de dor por meio da administração farmacológica, como visto neste caso, pelo uso de morfina.

Portanto, independente da forma anatômica do linfoma, os cuidados de suporte são essenciais, principalmente nos pacientes em condição de anorexia. A depender do estágio da doença, os manejos hídrico e alimentar se tornam dificultosos ao tutor e podem contribuir para o estresse do felino, sendo uma alternativa a colocação de sonda esofágica por procedimento cirúrgico, possibilitando a nutrição, hidratação e administração de medicações via sonda (Little, 2012). Esse manejo foi utilizado no paciente do presente relato, contudo, o seu emprego de forma tardia e a condição clínica do felino, são fatores que podem ter contribuído negativamente para o desfecho deste caso.

### Conclusão

Diante do exposto, o linfoma felino é uma neoplasia maligna, de caráter agressivo e com progressão rápida, podendo estar comumente associado a pacientes felinos imunocomprometidos, como ocorre nas retrovíroses. Assim, a FeLV neste caso, foi um fator determinante para o prognóstico desfavorável do paciente, pois, ainda que o tratamento antineoplásico instituído tenha contribuído para a melhora clínica inicial do mesmo, a média de sobrevida se manteve dentro da expectativa relatada na literatura. Além disso, embora o desfecho do caso tenha culminado com o óbito do paciente, nota-se que foram realizados os manejos mais adequados a sua condição, por meio de tratamento suporte aos aspectos clínicos apresentados pelo felino.

### Referências

VERY, A. C. Molecular Diagnostics of Hematologic Malignancies in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animals Practice*, v. 42, p. 97–110, 2012.

BARRS, V.; BEATTY, J. Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 13, n. 3., p. 182–190, mar., 2012.

CHUN, R. Feline Lymphoma. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, 2011.

CLIFFORD, C.; MULLIN, C. Feline Lymphoma. *Clinician's Brief*, jul., 2015.

DALEK, C. R.; NARDI, A. B. *Oncologia em cães e gatos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

FABRIZIO, F.; et al. Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 16, n. 8, p. 637–644, 2014.

FELLER, A.; et al. Histopathology of Nodal and Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas: Based on

the WHO Classification. 3. ed. New York: Springer, 2004.

GABOR, L. J.; et al. Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal*, v. 78, n. 7, jul., 2000.

GEINE-ROMANOVA, L.; HOUTANA, I. M. V. Retrospective Analysis of 81 Feline Lymphoma Cases Diagnosed in Surgical Biopsies in Latvia (2011-2020). *Rural Sustainability Research*, v. 49, n. 344, 2023.

GONÇALVES, S. R. F.; et al. Clonality Test by PCR - PARR in Real Time of Canine Lymphomas. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 49, n. 1831, 2021.

HLAVATY, J.; et al. Effect of prednisolone pre-treatment on cat lymphoma cell sensitivity towards chemotherapeutic drugs. *Research in Veterinary Science*, v. 138, p. 178–187, 2021.

HORTA, R. S.; et al. LOPH: a novel chemotherapeutic protocol for feline high-grade multicentric or mediastinal lymphoma, developed in an area endemic for feline leukemia virus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 23, n. 2, p. 86–97, 2021.

JARK, P. C.; RODRIGUES, L. C. S. *Neoplasias hematopoiéticas em cães e gatos*. 1. ed. São Paulo: MedVet, 2022.

JERICÓ, M. M.; et al. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

KU, C. K.; et al. Cytologic–histologic concordance in the diagnosis of neoplasia in canine and feline lymph nodes: a retrospective study of 367 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 15, p. 1206–1217, 2016.

LEITE-FILHO, R. V.; et al. Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in Southern Brazil. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 18, p. 224–230, 2020.

LITTLE, S. E. *O Gato: Medicina Interna*. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

LOPES, S. T. A.; et al. *Manual de patologia clínica veterinária*. 3. ed. Santa Maria: Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria, 2007.

LYNCH, S. Feline lymphoma is most commonly treated with chemotherapy – and the type of chemotherapy protocol administered is largely dependent on the grade and location of the tumour. *Vet Times*, abr., 2016.

- MASON, S.; PITTAWAY, C. Feline lymphoma: diagnosis, staging and clinical presentations. In *Practice*, jan. – fev., 2022.
- MEUTEN, D. J. *Tumors in Domestic Animals*. 5. ed. Wiley Blackwell, 2017.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. 5. ed. Elsevier, 2015.
- RABELO, R. *Emergências de pequenos animais: condutas clínicas e cirúrgicas no paciente grave*. 1. ed. Elsevier, 2012.
- STANSFELD, A. G.; et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet*, v. 331, n. 1, p. 292–293, 1988.
- SILVA, D. H. L. *Classificação imunofenotípica do linfoma de gatos domésticos e sua correlação com o vírus da leucemia felina*. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, 2019.
- SILVA, D. H. L.; et al. Classification of lymphoma in cats and its relationship with the detection of feline leukemia virus proviral DNA. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 42, e. 07021, 2022.
- SUNPONGSRI, S.; et al. Effectiveness and Adverse Events of Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisolone Chemotherapy in Feline Mediastinal Lymphoma Naturally Infected with Feline Leukemia Virus. *Animals*, v. 12, n. 900, p. 1-9, 2022.
- TESKE, E.; et al. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: experience with a cyclophosphamide, vincristine and prednisolone protocol in cats with malignant lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 12, n. 1, p. 37–46, 2012.
- THRALL, M. A.; et al. *Veterinary Hematology, Clinical Chemistry, and Cytology*. 3. ed. Wiley Blackwell, 2022.
- TODD, J.; et al. Cyclophosphamide and prednisolone for chemotherapy naïve B cell multicentric lymphoma in dogs: 32 cases (2017–2021). *Journal of Small Animal Practice*, v. 63, p. 52–55, 2022.
- TWOMEY, L. N.; ALLEMAN, A. R. *Cytodiagnosis of Feline Lymphoma*. University of Florida, jan., 2005.
- VAIL, D. M.; et al. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6. ed. Elsevier, 2019.
- VERSTEEGH, H.; et al. Feline Lymphoma: Patient Characteristics and Response Outcome of the COP-Protocol in Cats with Malignant Lymphoma in The Netherlands. *Animals*, v. 13, n. 2667, p. 1-12, 2023.
- WAITE, A. H. K.; et al. Lymphoma in cats treated with a weekly cyclophosphamide, vincristine, and prednisone based protocol: 114 cases (1998–2008). *JAVMA*, v. 242, n. 8, abr., 2013.
- WOLFESBERGER, B.; et al. Does categorisation of lymphoma subtypes according to the World Health Organization classification predict clinical outcome in cats? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 19, n. 8, p. 897–906, 2017.
- ZANUTTO, M. S.; et al. Prevalência de leucemia e imunodeficiência viral felina e fatores de risco em gatos atendidos em um hospital escola de Londrina, Paraná. *Universidade Federal Rural do Pernambuco – UFRPE*, v. 17, n. 1, p.27-36, 2023.