

## SINAIS CLÍNICOS DO LINFOMA CANINO (Clinical signs of the canine lymphoma)

CARDOSO, M.J.L.<sup>1</sup>; MACHADO, L.H.A.<sup>2</sup>; MOUTINHO, F.Q.<sup>3</sup>; PADOVANI, C.R.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Semiologia e Clínica Médica Médica de Pequenos Animais – FFALM – Bandeirantes – PR e Doutorando do Depto de Reprodução Veterinária e Radiologia Animal - FMVZ-UNESP/Botucatu – SP;

<sup>2</sup>Clínica Médica de Pequenos Animais da PUC - Poços de Caldas e Doutorando do Depto de Reprodução Veterinária e Radiologia Animal - FMVZ-UNESP/Botucatu – SP;

<sup>3</sup>Depto de Clínica Veterinária da FMVZ – UNESP/Botucatu – SP, Médico Veterinário Residente Paula Ciampolini - Depto de Clínica Veterinária da FMVZ – UNESP/Botucatu – SP;

<sup>4</sup>Depto de Bioestatística do IBB - UNESP/Botucatu – SP.

**RESUMO** – O linfoma é uma neoplasia com origem nos tecidos linfóides sólidos e bastante freqüentes em cães. O objetivo deste trabalho foi descrever os sinais clínicos dos cães com diagnóstico linfoma citológico e/ou histopatológico, atendidos no Hospital Veterinário da FMVZ de Botucatu - SP. Os dados obtidos foram retirados dos prontuários de 54 cães com linfoma, atendidos num período de 28 meses (fevereiro de 1997 a maio de 1999) no referido hospital. A manifestação clínica mais comum foi linfadenopatia generalizada em 87,04% dos cães. Os sinais clínicos também incluíram apatia (68,52%), perda de peso (68,52%) e hiporexia (42,59%). Os resultados permitem concluir que os sinais clínicos do linfoma canino são variados e inespecíficos.

**Palavras chave:** cão, linfoma, sinais clínicos, linfadenopatia.

**ABSTRACT** – Canine lymphoma, one of the most frequently detected tumors in dogs, is a neoplasia originating in lymphoid tissues. Over a period of 28 months (February 1997 - May 1999), 54 dogs with diagnosis of lymphoma were evaluated at the Veterinary Hospital of Botucatu, SP. The objective was to describe the clinical findings of dogs with lymphomas. Lymphadenopathy was the clinical finding of highest incidence (87.04%) among the animals studied. Apathy (68.52%), weight loss (68.52%) and hyporexia (42.59%) were the most frequent clinical findings. We conclude that the clinical findings vary as a function of anatomical classification and clinical staging of the tumor.

**Key words:** dog, lymphoma, clinical signs, lymphadenopathy.

### Introdução

O linfoma ou linfossarcoma é a neoplasia linfóide que se origina em órgãos linfóides sólidos como linfonodos, baço ou fígado. Essa é a neoplasia hematopoiética mais comum em cães, representando 5-10% de todas as neoplasias que acometem esta espécie (DOBSON e GORMAN, 1993; ANDRADE *et al.*, 1994; CURIEL *et al.*, 1998; VAIL, 2000). A distinção entre linfoma e leucemia linfóide é, muitas vezes, difícil, ou até mesmo impossível em alguns casos. O linfoma diferencia-se da leucemia, por esta ter origem na medula óssea e normalmente não apresentar linfadenopatia generalizada, mas o linfoma pode envolver a

medula óssea (LEIFER e MATUS, 1986).

O linfoma é uma neoplasia de caráter maligno e evolução rápida (LATIMER, 1997). O histórico e os achados físicos dependem da localização anatômica e dos órgãos acometidos. A maior parte dos sinais clínicos são inespecíficos. Anorexia/hiporexia, perda de peso e emaciação são sinais comuns às várias formas de apresentação, no linfoma multicêntrico, tímico ou mediastínico, digestivo e extranodal (CURIEL *et al.*, 1998; GABOT *et al.*, 1998).

No linfoma multicêntrico normalmente ocorre linfadenopatia bilateral dos linfonodos superficiais, principalmente do poplíteo, mandibular, pré-escapular e axilar, com aumento de 2-10 vezes o tamanho normal do linfonodo

(DOBSON e GORMAN, 1993), podendo ocorrer hepatomegalia e esplenomegalia decorrentes da infiltração neoplásica (VAIL, 2000). Outros sinais clínicos observados são vômito, diarreia, dispnéia, poliúria, polidipsia, ascite, alterações respiratórias e hipertermia. Mucosas pálidas podem ser secundárias à caquexia, distúrbios hemorrágicos ou envolvimento da medula óssea (MacEWEN e YOUNG, 1996).

O linfoma digestivo ou alimentar caracteriza-se pela presença da neoplasia no sistema digestório e/ou nos linfonodos mesentéricos. Os sinais clínicos mais freqüentes são vômito, diarreia e esteatorréia secundários à síndrome da má absorção, podendo ocorrer obstrução parcial do intestino, conseqüente ao espessamento segmentar do intestino. Quando ocorre infiltração neoplásica da mucosa do intestino grosso, com ulceração, pode ocorrer melena (RICHTER, 1992).

A forma tímica ou mediastínica envolve o timo e/ou os linfonodos mediastinais craniais e caudais; os sinais clínicos mais comuns são poliúria e polidipsia. Estes sinais são secundários à hipercalcemia, uma síndrome paraneoplásica do linfoma (RALLIS *et al.*, 1992; KUBOTA *et al.*, 2002), que pode levar à hiper calciúria, lesão renal e urolitíase (WELLER *et al.*, 1992; DOBSON e GORMAN, 1993). Intolerância ao exercício, taquipnéia, dispnéia, ortopnéia, tosse, cianose, síncope, regurgitação, anorexia, caquexia e letargia também são sinais clínicos descritos em decorrência da compressão provocada pela linfadenopatia mediastínica.

Os derrames cavitários (ascite, efusão pleural ou pericárdica) ou anasarca observados no linfoma canino estão diretamente relacionados com a linfadenopatia interna, hepatomegalia e esplenomegalia, devido a compressão dos grandes vasos. A caquexia neoplásica e a síndrome da má absorção contribuem para a fisiopatologia destes eventos clínicos, pois resultam em hipoproteinemia e diminuição da pressão oncótica (DOBSON e GORMAN, 1993). Ao exame físico pode-se observar hipofonose ou hiperfonose dos sons cardíacos e respiratórios, estertores pulmonares, quando do envolvimento pulmonar ou na presença de derrames cavitários (STARRAK *et al.*, 1997).

A apresentação cutânea do linfoma é variável

e relaciona-se com a classificação histológica e imunomorfológica. O linfoma cutâneo histologicamente pode ser dividido em forma não epiteliotrópica e epiteliotrópica. As lesões normalmente são multifocais ou generalizadas, em forma de placas ou nódulos ulcerados e eritrodermia esfoliativa. Alopecia, seborréia e prurido também ocorrem. Ulcerações e despigmentação mucocutânea, principalmente em mucosa oral e conjuntival, também podem estar presentes (SCOTT *et al.*, 1995).

A forma mista e a forma extranodal podem acometer qualquer tecido corporal e os sinais estarão relacionados com o(s) órgão(s) acometido(s). Hifema, uveíte, conjuntivite, glaucoma, exoftalmia e sinéquia são sinais freqüentes no linfoma multicêntrico ou extranodal que acomete o globo ocular (ANDRADE *et al.*, 1994; DEYKIN e SMITH, 1997). Sinais clínicos compatíveis com a síndrome urêmica são indicativos do envolvimento dos rins (WELLER e HOFFMAN, 1992). O envolvimento do sistema nervoso central pode ser multifocal ou solitário, apresentando como principais achados convulsões, deambulação, paralisia e paresia (LEFBOM e PARKER, 1989; GRAHAM *et al.*, 1992).

O objetivo do presente trabalho foi avaliar os sinais clínicos de 54 casos de linfoma canino atendidos num período de 28 meses (fevereiro de 1997 a maio de 1999) no serviço de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade Estadual Paulista (UNESP) de Botucatu - SP.

## Material e Método

Foram avaliados 54 prontuários de cães com linfoma canino atendidos no Hospital Veterinário da FMVZ da UNESP - Botucatu - SP, no período de fevereiro de 1997 à maio de 1999. Os prontuários analisados neste trabalho encontram-se no Arquivo do Hospital Veterinário. Nestes prontuários constam descritos a anamnese, exame físico e os resultados dos exames complementares. Em todos os 54 cães realizou-se citologia aspirativa por agulha fina de linfonodos (em média duas lâminas por linfonodo palpável). O diagnóstico de linfoma nos 54 cães foi confirmado por cortes histológicos de biópsias

corados pelo método de hematoxilina-eosina (H & E) e/ou por citologia aspirativa por agulha fina dos linfonodos acometidos e corados pelo método rápido de Diff-Quick (panótico).

O estudo da distribuição das incidências foram realizados considerando o teste do Qui-quadrado para uma amostra e o nível de 5% de significância (STREINER e NORMAN, 1994). Associado ao resultado do teste estatístico indicou-se o nível descritivo do teste (p).

### Resultados e Discussão

Os resultados estão sumarizados nas TABELAS 1 e 2.

Os sinais clínicos foram bastante inespecíficos como em outros relatos

(ANDRADE *et al.*, 1994; DEYKIN e SMITH, 1997; GABOT *et al.*, 1998). A linfadenopatia generalizada superficial ou profunda foi a manifestação clínica mais freqüente, ocorrendo em 87,03% dos casos estudados. Achados semelhantes também já foram descritos (DOBSON e GORMAN, 1993; MacEWEN e YOUNG, 1996; DEYKIN e SMITH, 1997). Outros sinais clínicos freqüentes foram perda de peso, apatia e hiporexia. A hiporexia não apresentou diferença estatística significativa com relação a não ocorrência de hiporexia, enquanto a perda de peso e apatia observados em 68,52% dos cães apresentaram diferença. Outros achados inespecíficos como desidratação (20,37%) e anorexia (20,37%), apresentaram diferença significativa.

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DA INCIDÊNCIA DOS SINAIS CLÍNICOS EM 54 CÃES ACOMETIDOS POR LINFOMA, HOSPITAL VETERINÁRIO - FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOTECNIA DE BOTUCATU - SP, NO PERÍODO DE 28 MESES (1997-1999).

Alterações	Presença		Ausência		Total	
	Animais	%	Animais	%	Animais	%
Apatia <sup>c</sup>	37	68,52	17	31,48	54	100
Constipação <sup>d</sup>	2	3,70	52	96,30	54	100
Desidratação <sup>e</sup>	11	20,37	43	79,63	54	100
Esplenomegalia <sup>b</sup>	19	35,18	35	64,82	54	100
Febre <sup>e</sup>	8	14,82	46	85,18	54	100
Hepatomegalia <sup>d</sup>	11	20,37	43	79,63	54	100
Hifema <sup>d</sup>	3	5,56	51	94,44	54	100
Hiporexia <sup>a</sup>	23	42,59	31	54,41	54	100
Icterícia <sup>d</sup>	3	5,56	51	94,44	54	100
Linfadenopatia <sup>d</sup>	47	87,04	7	12,96	54	100
Mucosas Pálidas <sup>e</sup>	11	20,37	43	79,63	54	100
Nódulos Cutâneos <sup>d</sup>	5	9,26	49	90,74	54	100
Perda de Peso <sup>c</sup>	37	68,52	17	31,48	54	100

a (p > 0,05); b (p < 0,05); c (p < 0,001); d (p < 0,0001); e (p > 0,0001)

A hepatomegalia estava presente em 20,37% dos cães e a esplenomegalia em 35,19%, evidenciando que estes sinais clínicos são comuns, principalmente no linfoma multicêntrico e digestivo. A esplenomegalia e a hepatomegalia são decorrentes da invasão por células linfóides neoplásicas, que pode ser comprovada pelo exame citológico e histopatológico.

A presença de mucosas pálidas em 20,37% dos casos, apresentou diferença significativa. Este sinal clínico provavelmente ocorreu devido as alterações do sistema digestório, as alterações hemorrágicas e/ou a hepatoesplenomegalia e a ascite (RALLIS *et al.*,

1992; MacEWEN e YOUNG, 1996).

A presença de constipação, diarreia, melena, hematêmese, êmese e anorexia apresentaram diferença significativa com relação a ausência dos mesmos. A anorexia é um sinal inespecífico que pode estar presente em todas as formas de linfoma. A constipação estava presente em cães com aumento dos linfonodos ilíaco internos, que provocam o desvio ventral do cólon. A êmese e a diarreia, podem ocorrer por envolvimento gástrico e entérico, respectivamente, tanto no linfoma multicêntrico como no digestivo e pode ser confirmado em alguns casos pela necropsia. Estes sinais também podem ter

ocorrido secundariamente à estimulação dos receptores periféricos do sistema digestório (fibras do vago e simpáticas) conforme descrito por DIMSKI e SHERDING (2003). A

hematêmese estava presente em cães com linfoma digestivo com presença de lesões gástricas, confirmadas na necropsia e no exame histopatológico.

TABELA 2 – DISTRIBUIÇÃO DA INCIDÊNCIA DOS SINAIS CLÍNICOS EM 54 CÃES ACOMETIDOS POR LINFOMA, HOSPITAL VETERINÁRIO - FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOTECNIA DE BOTUCATU - SP, NO PERÍODO DE 28 MESES (1997-1999).

Alterações	Presença		Ausência		Total	
	Animais	%	Animais	%	Animais	%
Anasarca <sup>c</sup>	5	9,26	49	90,74	54	100
Anorexia <sup>d</sup>	11	20,37	43	79,63	54	100
Ascite <sup>c</sup>	6	11,11	48	88,89	54	100
Cansaço <sup>a</sup>	18	33,33	36	66,67	54	100
Diarréia <sup>c</sup>	9	16,67	45	83,33	54	100
Dificuldade de Locomoção <sup>c</sup>	9	16,67	45	83,33	54	100
Dispnéia <sup>c</sup>	6	11,11	48	88,89	54	100
Edema de Membros <sup>c</sup>	5	9,26	49	90,74	54	100
Efusão Torácica <sup>c</sup>	4	7,41	50	92,59	54	100
Êmese <sup>b</sup>	15	27,78	39	72,22	54	100
Estertores <sup>c</sup>	7	12,96	47	87,04	54	100
Fraqueza <sup>a</sup>	19	35,18	35	64,82	54	100
Hematêmese <sup>c</sup>	2	3,70	52	96,30	54	100
Melena <sup>c</sup>	6	11,11	48	88,89	54	100
Síncope <sup>c</sup>	2	3,70	52	96,30	54	100
Taquipnéia <sup>c</sup>	6	11,11	48	88,89	54	100
Tosse <sup>c</sup>	8	14,82	46	85,18	54	100

a ( $p < 0,05$ ); b ( $p < 0,005$ ); c ( $p < 0,001$ ); d ( $p > 0,0001$ )

Os sinais de envolvimento do sistema respiratório foram tosse, estertores pulmonares, efusão pleural, taquipnéia e dispnéia. Estes sinais são comuns no linfoma tímico, mas também ocorrem quando há envolvimento pulmonar no linfoma multicêntrico ou na presença de ascite ou grande massa tumoral na cavidade abdominal (DOBSON e GORMAN, 1993; STARRAK *et al.*, 1997). As alterações respiratórias relatadas neste trabalho foram idênticas para o linfoma tímico e no multicêntrico, exceto a ortopnéia e a cianose que estavam presentes em um só caso de linfoma tímico. Ao exame físico pode-se observar hipofonese ou hiperfonese dos sons cardíacos e respiratórios, bem como estertores pulmonares, quando do envolvimento pulmonar ou na presença de derrames cavitários (MacEWEN e YOUNG, 1996). Os estertores pulmonares foram decorrentes do edema pulmonar, observado nas radiografias torácicas, secundário à compressão dos grandes vasos pulmonares provocados pelos linfonodos mediastínicos.

A presença de síncope ocorreu em 3,70 dos cães; a anemia e as alterações do sistema respiratório foram os fatores que contribuíram para o aparecimento deste sinal clínico, pois os dois cães que apresentaram este sinal não tinham doença cardíaca e/ou neurológica e nem hipoglicemia que são causas comuns de síncope.

O acúmulo de líquidos extravasculares como ascite (6 cães), anasarca (5 cães), edema de membros posteriores (5 cães) e efusão torácica (4 cães) foram observados neste estudo. Os cães com edema de membros possuíam os linfonodos poplíteos e inguinais extremamente aumentados nos cães com linfoma. Os demais sinais provavelmente estão diretamente relacionados com a linfadenopatia, a hepatomegalia e a esplenomegalia, pois elas provocam compressão de grandes vasos levando ao aumento da pressão hidrostática e conseqüentemente o extravasamento de líquido para o espaço extravascular. A caquexia neoplásica e a síndrome da mal absorção também podem ter

contribuído para a fisiopatologia destes eventos clínicos, pois resultam em hipoproteinemia e diminuição da pressão oncótica conforme descrito por DOBSON e GORMAN (1993) e STARRAK *et al.* (1997).

A dificuldade de locomoção ocorreu em 16,67% dos casos. O edema de membros, devido ao envolvimento neoplásico dos linfonodos poplíteos e inguinais, o cansaço e a fraqueza secundários ao comprometimento do sistema respiratório e circulatório foram os fatores que provavelmente mais contribuíram com a dificuldade de locomoção.

A icterícia ocorreu em três (5,56%) cães que apresentavam hepatomegalia decorrente da infiltração hepática por células neoplásicas. No linfoma com envolvimento hepático, a icterícia pode ocorrer pela hiperbilirrubinemia indireta (WILCOCK e YAGER, 1989).

A febre (39,9-41,3°C) ocorreu em 14,82% (8 cães) e apresentou diferença significativa com a ausência deste sinal. Quatro destes cães tinham sinais relacionados a infecção de pele (2) e pulmão (2). Esta infecção normalmente ocorre devido a imunossupressão de tumores malignos de órgãos linfóides ou hematopoiéticos (PRUETER, 2003). Conforme o mesmo autor o linfoma pode produzir pirogênios semelhantes aos pirogênios endógenos que promovem o aumento da temperatura, esta provavelmente foi a causa do aumento da temperatura corporal nos demais casos.

Nódulos cutâneos ocorreram em 9,26% e são descritos como as lesões mais comuns do linfoma cutâneo (COUTO, 1986; SCOTT *et al.*, 1995; CURIEL *et al.*, 1998).

A presença de hifema em 5,56% dos casos é semelhante aos descritos na literatura (ANDRADE *et al.*, 1994). O hifema pode ocorrer tanto no linfoma multicêntrico com envolvimento ocular como no extranodal (DEYKIN e SMITH, 1997).

### Conclusões

A presença de linfadenopatia generalizada superficial e/ou profunda foi o achado mais comum na maioria dos cães estudados, seguido de apatia, hiporexia e perda de peso. Os resultados permitem concluir que os sinais clínicos do linfoma canino neste estudo foram variados e inespecíficos.

### Referências

- ANDRADE, A.L. NOVAIS, A.A.; LAUS, J.L.; ALESSI, A.C.; VSLERI, F.V.; CARVALHO, M.B. Manifestação ocular de linfoma maligno em cão. **Ars Veterinaria**, Jaboticabal, v.10, n.1, p.1-5, 1994.
- COUTO, C.G. Canine extranodal lymphoma. In: KIRK, R. W. **Current veterinary therapy IX: small animal practice**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. p.204-288.
- CURIEL, J.M.A.S.; MCCAWE, D.L.; TECK, M.A.M.; SCHMIDT, D.A. Multiple mucocutaneous lymphosarcoma in dog. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v.29, n.12, p.1001-1002, 1998.
- DEYKIN, A.; SMITH, J.S. Orbital neoplasia in dog. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v.75, n.9, p.638-640, 1997.
- DIMSKI, D.S.; SHERDING, R.G. Doenças gastrintestinais. In: FENNER, W.R. **Consulta rápida em clínica veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2003. p.245-268.
- DOBSON, J.M.; GORMAN, N.T. Canine multicentric lymphoma 1: clinico-pathological presentation of the diseases. **Journal of Small Animal Practice**, London, v.34, n.12, p.594-598, 1993.
- GABOT, L.J.; MALIK, R.; CANFIELD, P.J. Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. **Australian Veterinarian Journal**, Brunswick, v.76, n.11, p.725-732, 1998.
- GRAHAM, J.C.; O'KEEFE, D.A.; WALLIG, M.A.; OLUOCH, A.O. Lymphosarcoma causing acquired obstructive hydrocephalus in a dog. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v.33, n.10, p.669-670, 1992.
- KUBOTA, A.; KANO, R.; MIZUNO, T.; HISASUE, M.; MOORE, P.F.; WATARI, T. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) produced by dog lymphoma cells. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v.64, n.9, p.21-30, 2002.
- LATIMER, K.S. Leucócitos na saúde e na moléstia. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. São Paulo: Manole, 1997. p.2616-2666.
- LEFBOM, B.K.; PARKER, G.A. Ataxia associated with lymphosarcoma in dog. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.207, n.7, p.922-923, 1989.
- LEIFER, C.E.; MATUS, R.E. Chronic lymphocytic leukemia in the dog: 22 cases (1974-1984). **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.189, n.2, p.214-217, 1986.

MacEWEN, E.G.; YOUNG, K.M. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. In: WITHROW, S.J.; MacEWEN, E.G. **Small animal clinical oncology**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p.451-479.

PRUETER, J.C. Febre de origem desconhecida. In: FENNER, W.R. **Consulta rápida em clínica veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2003. p.42-50.

RALLIS, T.; KOUTINAS, A.; LEKKAS, S.; PAPADIAMANTIS, O. Lymphoma in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, London, v.33, n.12, p.590-596, 1992.

RICHTER, K.P. Moléstias do intestino grosso. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. São Paulo: Manole, 1992. p.1462-1486.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. **Dermatologia de pequenos animais**. São Paulo: Interlivros, 1995. 1130 p.

STARRAK, G.S.; BEARY, C.B.; PAGE, R.L.; JOHNSON, J.L.; THRALL, D.E. Correlation between thoracic radiographic changes and remission/survival

duration in 270 dogs with lymphosarcoma. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Raleigh, v.38, n.6, p.411-418, 1997.

STREINER, D.L.; NORMAN, G.R. **Biostatistics – the bare essentials**. St. Louis: Mosby – Year Book, 1994. 260 p.

VAIL, D.M. Hematopoietic tumors. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia: Saunders, 2000. p.507-522.

WELLER, R.E.; HOFFMAN, W.E. Renal function in dogs with lymphosarcoma and associated hypercalcemia. **Journal of Small Animal Practice**, London, v.33, n.1, p.61-66, 1992.

WELLER, R.E.; HOLMBERG, C.A.; THEILEN, G.H. Canine lymphosarcoma and hypercalcemia: clinical, laboratory and pathologic evaluation of twenty-four cases. **Journal of Small Animal Practice**, London, v.33, n.12, p.590-596, 1992.

WILCOCK, B.P.; YAGER, J.A. The behavior of epidermotropic lymphoma in 25 dogs. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v.30, p.754-759, 1989.

Recebido para publicação: 13/02/2004

Aprovado: 15/09/2004