

## LINFOMA CANINO – ACHADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS (*Clinical pathologic alterations - 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 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 hematopoiéticos sólidos e é um dos tumores mais freqüentes em cães. Os resultados dos exames laboratoriais obtidos foram retirados dos prontuários de 54 cães com diagnóstico de linfoma, atendidos num período de 28 meses (fevereiro de 1997 a maio de 1999) no Hospital - Botucatu – SP. O objetivo foi descrever as alterações hematológicas, do exame de urina e do perfil bioquímico sérico nestes cães. As alterações hematológicas mais freqüentes foram anemia e leucocitose, que ocorreram em 44,44% dos casos. As alterações do exame de urina e do perfil bioquímico sérico foram infreqüentes. O aumento sérico da bilirrubina e das enzimas hepáticas sugerem invasão do fígado por células neoplásicas. A hipercalcemia e hiperglobulinemia foram as síndromes paraneoplásicas suspeitas neste estudo. Conclui-se que os achados bioquímicos e hematológicos do linfoma canino são inespecíficos e variados.

**Palavras chave:** cão, linfoma, perfil bioquímico, hematologia, urinálise.

**ABSTRACT** – Canine lymphoma, one of the frequently detected tumors in dogs, is a neoplasia originating in lymphoid tissues. Over a period of 28 months (February 1997 - May 1999) the hematologic, urinalysis and biochemical alterations of 54 dogs with a clinical diagnosis of lymphoma were evaluated at the Veterinary Hospital - Botucatu, SP. Anemia and leukocytosis were the most frequent hematological changes occurring in 44.44% of the cases. Changes in the routine urinalysis or serum clinical chemistry were infrequent. Increased serum levels of bilirubin and liver enzymes suggest invasion of the liver by neoplastic cells. Hypercalcemia and hypergammaglobulinemia were suspected as paraneoplastic syndromes in this study. We conclude that the biochemical and hematological findings of canine lymphoma are nonspecific and variable.

**Key words:** dog, lymphoma, clinical chemistry, hematology, urinalysis.

### Introdução

O linfoma é uma neoplasia hematopoiética comum em cães, representando 5 a 10% de todas as neoplasias que acometem essa espécie (DOBSON e GORMAN, 1993). O linfoma diferencia-se da leucemia por esta ter origem na medula óssea e por normalmente não apresentar linfadenopatia generalizada (LEIFER e MATUS, 1986; RASKIN e KRENBIEL, 1989). Os achados dos exames complementares estão diretamente relacionados com a localização anatômica do tumor e a gravidade dos sinais sistêmicos.

Hemograma completo e perfil bioquímico sérico devem ser realizados, para melhor definição da fase e do estado geral do animal. Leucocitose, anemia e trombocitopenia são achados comuns nos cães com linfoma (DOBSON e GORMAN, 1993; FURIE, 1993; LATIMER, 1997). Embora a leucometria possa estar normal, diminuída ou elevada, a linfocitose quase sempre é detectada (LEIFER e MATUS, 1986; RASKIN e KRENBIEL, 1989). A presença de anemia e linfocitose são indicativos para biopsia da medula óssea, sendo a realização do mielograma de grande importância para o estadiamento do linfoma (MADEWELL e FELDMAN, 1980;

MacEWEN e YOUNG, 1996). A trombocitopenia foi descrita em 72% dos casos por RALLIS *et al.* (1992). Esta alteração hematológica pode ser resultante da infiltração da medula óssea por células neoplásicas.

Os resultados do perfil bioquímico sérico dependem do quadro fisiológico geral do animal e dos órgãos acometidos pelo linfoma, principalmente o fígado, podendo ocorrer o aumento das enzimas hepáticas, das bilirrubinas.

A hipercalcemia pode estar associada a variadas doenças e condições em cães. As mais comuns são neoplasia, hipoadrenocorticism, insuficiência renal primária, osteomielite séptica, hipervitaminose D, hiperparatireoidismo primário e hiperproteinemia. A causa mais comum de hipercalcemia em cães é o linfoma (WELLER *et al.*, 1992). A hipercalcemia no linfoma é a síndrome paraneoplásica resultante da produção de substâncias tumorais como a proteína semelhante ao paratormônio (PTHrP), que mimetizam o paratormônio (KUBOTA *et al.*, 2002), que estimulam a reabsorção mobilização óssea e renal do cálcio, ocorrendo em 20-40% do linfoma canino (ELLIOT *et al.*, 1991). A hipercalcemia pode provocar nefropatia com conseqüente poliúria, polidipsia e sinais da síndrome urêmica (WELLER e HOFFMAN, 1992; WELLER *et al.*, 1992) e está associada à maior morbidade, assim como todas as síndromes paraneoplásicas.

A hipergamaglobulinemia que também pode ser uma síndrome paraneoplásica, provoca hiperviscosidade sangüínea, sendo comum no mieloma múltiplo, plasmocitoma, linfoma, leucemia linfocítica e, macroglobulinemia primária (THOMPSON, 1997).

RALLIS *et al.* (1992) observaram proteinúria grave em três de sete cães estudados, diminuição da densidade urinária e bilirrubinúria em um cão. Estas alterações foram provocadas direta ou indiretamente provocadas pelo linfoma.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar 54 casos de linfoma canino atendidos num período de 28 meses 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, descrevendo-se as alterações do sangue, do exame de urina e do perfil bioquímico sérico.

## Material e Método

Foram estudados 54 cães com diagnóstico clínico citológico e/ou histopatológico de linfoma atendidos no serviço de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da FMVZ - UNESP - Botucatu - SP, no período de 28 meses. Os dados constantes neste trabalho foram obtidos dos prontuários dos animais, arquivados no Serviço de Arquivo da faculdade. Nos prontuários destes cães encontrou-se resultados dos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, exame comum de urina (exceto a densidade urinária que fará parte de outro estudo) e perfil bioquímico sérico (uréia, creatinina, cálcio, fósforo, proteína total, albumina e globulina, alaninaminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gamaglutamiltransferase (GGT), bilirrubina total (BT), glicose, colesterol, sódio e potássio). O trabalho relacionou-se somente aos exames que foram realizados em todos os 54 cães e que apresentavam alterações.

O estudo da distribuição das alterações hematológicas, do exame de urina e do perfil bioquímico sérico foi executado considerando o teste do Qui-quadrado para 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).

Os resultados obtidos no hemograma foram comparados com os de JAIN (1986); os resultados da urinálise com os de OSBORNE e FINCO (1995) e os resultados do perfil bioquímico com os de KANEKO *et al.* (1997).

## Resultados e Discussão

Os dados obtidos foram organizados em três tabelas distribuídos de acordo com as alterações do hemograma, exame de urina e perfil bioquímico sérico.

A TABELA 1 mostra a freqüência das alterações hematológicas nos 54 cães com linfoma. As alterações hematológicas verificadas com maior incidência foram leucocitose e anemia com 44,44%, achados esses semelhantes aos descritos por DOBSON e GORMAN (1993); FURIE (1993); LATIMER (1997). Entretanto não se observou diferença significativa entre a presença e ausência de

anemia assim como da leucocitose. Houve diferença significativa entre ausência e presença de neutrofilia, linfocitose e leucopenia. A presença de anemia decorre não somente pela invasão da medula óssea pelas células neoplásicas, como também por outros fatores como hiporexia, anorexia, alterações digestivas e distúrbios hemorrágicos como hematêmese e melena (MADEWEL e FELDMAN, 1980; MacEWEN e YOUNG, 1996). A leucocitose, neutrofilia e linfocitose podem ocorrer tanto por invasão de células neoplásicas na medula óssea, como podem ser decorrentes de

infecções secundárias. Para se conseguir determinar a origem destas alterações é necessário realizar o mielograma. O mielograma ainda não é um exame de rotina nos centros veterinários brasileiros, prejudicando com isso a determinação da origem de algumas alterações, como também o estadiamento clínico preciso do linfoma. A trombocitopenia ocorreu em 14,82% dos cães, apresentando diferença significativa com relação a não ocorrência, diferente dos resultados obtidos por RALLIS *et al.* (1992). Cabe salientar a diferença de animais utilizados em cada trabalho.

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS 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	
	Animais	%	Animais	%
Anemia <sup>a</sup>	24	44,44	30	55,56
Leucocitose <sup>a</sup>	24	44,44	30	55,56
Neutrofilia <sup>b</sup>	18	33,33	36	66,67
Linfocitose <sup>c</sup>	11	20,37	43	79,63
Leucopenia <sup>c</sup>	3	5,56	51	94,44
Trombocitopenia <sup>c</sup>	8	14,82	46	85,18

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

A TABELA 2 apresenta a frequência das alterações do exame de urina. Nos três parâmetros com alterações (proteinúria, bilirrubinúria e hematúria) ocorreu diferença ( $p < 0,05$ ) entre presença e ausência. Os cães que apresentaram proteinúria e hematúria tinham doença renal e/ou inflamação do trato urinário inferior, aparentemente sem relação direta com o linfoma. A bilirrubinúria indica

envolvimento hepático, consequente à invasão do parênquima hepático por células neoplásicas. Cabe ressaltar que há escassez de dados de alterações do exame comum de urina em cães com linfoma. A densidade urinária nos cães acometidos não consta neste estudo, pois fará parte de outro trabalho. Os demais parâmetros do exame comum de urina estavam dentro do padrão de normalidade para a espécie.

TABELA 2 – FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES NO EXAME DE URINA EM 54 CÃES ACOMETIDOS POR LINFOMA, HOSPITAL VETERINÁRIO - FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOTECNIA DE BOTUCATU - SP, NO PERÍODO DE 28 MESES (1997-1999). (N=54).

Alterações	Presença		Ausência	
	Animais	%	Animais	%
Proteinúria <sup>a</sup>	4	7,41	50	92,59
Bilirrubinúria <sup>a</sup>	12	22,22	42	77,78
Hematúria <sup>a</sup>	8	14,82	46	85,18

a ( $p < 0,0001$ )

A TABELA 3 apresenta a frequência das alterações do perfil bioquímico sérico. Verificou-se diferença significativa entre ausência e presença de aumento nos seguintes parâmetros: ALT, FA, GGT, BT e hiperglobulinemia. O aumento da ALT, FA, GGT, BT pode estar relacionado com

o envolvimento hepático, isto é, proliferação de células neoplásicas no fígado. O aumento das enzimas pode ser também decorrente de doença hepática primária concomitante ao linfoma. Através da mensuração das enzimas hepáticas não é possível fazer a diferenciação se a origem do

aumento é devido ao linfoma ou hepatopatias primárias, sendo necessário a realização de exame histopatológico do fígado. A hiperglobulinemia observada em 20,37% dos casos de linfoma canino deste estudo, provavelmente deve-se à hipergamaglobulinemia.

A hipergamaglobulinemia é uma síndrome paraneoplásica que provoca hiperviscosidade sangüínea e que pode ser observada no mieloma múltiplo, no linfoma, na leucemia linfocítica e na macroglobulinemia primária (THOMPSON, 1997). Nenhum dos 54 animais apresentaram sinais de

hiperviscosidade no momento do atendimento clínico, contudo; alguns vieram a desenvolver esta síndrome mais tardiamente, já durante o tratamento. No parâmetro hipercalcemia também ocorreu diferença significativa entre ausência e presença. A frequência de hipercalcemia encontrada nos 54 cães com linfoma foi de 25,93%, semelhante as descritas por ELLIOT *et al.* (1991); WELLER *et al.* (1992). A hipercalcemia e hiperglobulinemia provavelmente são resultantes das síndromes paraneoplásicas que ocorrem no linfoma, conforme relato de KUBOTA *et al.* (2002).

TABELA 3 – FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES NO PERFIL BIOQUÍMICO SÉRICO 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	%
Aumento da ALT <sup>a</sup>	8	14,82	46	85,18	54	100
Aumento da FA <sup>a</sup>	7	12,96	47	87,04	54	100
Aumento da GGT <sup>b</sup>	6	11,11	48	88,89	54	100
Aumento da BT <sup>b</sup>	12	22,22	42	77,78	54	100
Hipercalcemia <sup>c</sup>	14	25,93	40	74,07	54	100
Hiperglobulinemia <sup>b</sup>	11	20,37	43	79,63	54	100

a ( $p > 0,0001$ ); b ( $p < 0,0001$ ); c ( $p < 0,0005$ ); ALT - Alanina Aminotransferase; FA - Fosfatase Alcalina; GGT - Gama Glutamilttransferase; BT - Bilirrubina Total

### Conclusões

Conclui-se que as alterações laboratoriais mais frequentes foram a anemia, a leucocitose, a neutrofilia, a hipercalcemia e a hiperglobulinemia. Embora sejam inespecíficas e inconclusivas para o diagnóstico definitivo, as alterações nos exames laboratoriais podem dar suporte ao diagnóstico, prognóstico e tratamento do linfoma canino.

### Referências

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.

ELLIOT, J.E.; DOBSON, J.M.; HERRTAGE, M.E. Hypercalcemia in the dog: a study of 40 cases. **Journal of Small Animal Practice**, London, v.32, n.11, p.564-571, 1991.

FURIE, W.S. Lymphoma presenting as complex anemia. **Canine Practice**, London, v.18, n.1, p.23-25, 1993.

JAIN, C.N. **Schalm's veterinary hematology**. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.

KANEKO, J.J.; HARVEY, D.W.; BRUSS, W.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997.

KUBOTA, A.; KANO, R.; MIZUNO, T.; HISASUE, M.; MOORE, P.F.; WATARI, T.; TSUJIMOTO, H.; HASEGAWA, A. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) produced by dog lymphoma cells. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.64, n.9, p.835-837, 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.

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.

MADEWELL, B.R.; FELDMAN, B.F. Characterization of anemias associated with neoplasia in small animals. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.176, n.5, p.419-425, 1980.

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.

OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995.

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.

RASKIN, R.E.; KRENBIEL, J.D. Prevalence of leukaemia blood and bone marrow in dogs with multicentric lymphoma. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.194, n.10, p.1427-1429, 1989.

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

THOMPSON, J.P. Moléstias imunológicas. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. São Paulo: Manole, 1997. p.2616-2666.

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.23, p.649-658, 1992.

Recebido para publicação: 13/02/2004

Aprovado: 30/07/2004