

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE
MEDICINA VETERINÁRIA

Alana Pivoto Herbichi

**LINFOMA SEMELHANTE A HODGKIN COM APRESENTAÇÃO
NODAL EM FELINO**

Santa Maria, RS
2022

Alana Pivoto Herbichi

Linfoma Semelhante a Hodgkin com apresentação nodal em felino

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional da Saúde – Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau **Especialização em Medicina Veterinária – Área de concentração em Clínica de Pequenos Animais.**

Orientador: Prof. Dra. Anne Santos do Amaral

Santa Maria, RS

2022

Alana Pivoto Herbichi

LINFOMA SEMELHANTE A HODGKIN COM APRESENTAÇÃO NODAL EM UM FELINO

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional da Saúde – Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau **Especialização em Medicina Veterinária – Área de concentração em Clínica de Pequenos Animais**.

Aprovado em 22 de março 2022

Anne Santos do Amaral, Dra. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Rafael Almeida Fighera, Dr. (UFSM)

Saulo Tadeu Lemos Pinto Filho, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS

2022

RESUMO

LINFOMA SEMELHANTE A HODGKIN COM APRESENTAÇÃO NODAL EM UM FELINO

AUTOR: Alana Pivoto Herbichi

ORIENTADOR: Anne Santos do Amaral

O linfoma pode ser dividido, considerando aspectos histológicos, em linfoma de Hodgkin e não Hodgkin. Enquanto o linfoma não Hodgkin possui comportamento biológico mais agressivo, o linfoma de Hodgkin é considerado indolente. Na medicina veterinária os linfomas são frequentemente diagnosticados como não Hodgkin, sendo raro o diagnóstico de linfoma semelhante a Hodgkin em animais. Este trabalho tem como o objetivo relatar um caso de LSH em um felino de quatro anos de idade, negativo para FIV e FeLV, com um nódulo único em região cervical. Para fins diagnósticos, foi realizado citologia aspirativa que confirmou o acometimento do linfonodo com células tumorais de origem não definida e posteriormente, realizou-se biópsia excisional para a análise histopatológica. O diagnóstico foi concluído por meio dos achados histopatológicos associados ao comportamento clínico da neoplasia.

Palavras chaves: Hodgkin, linfoma nodal, gato, célula Reed-Sternberg

ABSTRACT

HODGKIN-LIKE LYMPHOMA IN A FELINE WITH NODAL PRESENTATION

AUTHOR: Alana Pivoto Herbichi

ADVISOR: Anne Santos do Amaral

Lymphoma can be divided, considering histological aspects, into Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. While non-Hodgkin's lymphoma has a more aggressive biological behavior, Hodgkin's lymphoma has a less aggressive biological behavior, being considered indolent. In veterinary medicine, lymphomas are often diagnosed as non-Hodgkin's, and the diagnosis of Hodgkin-like lymphoma in animals is rare. This study aims to report a case of LSH in a four-year-old feline, negative for FIV and FeLV, with a single nodule in the cervical region. For diagnostic purposes, aspiration cytology was performed, which confirmed the involvement of the lymph node with tumor cells of undefined origin and later, an excisional biopsy was performed for histopathological analysis. The diagnosis was concluded through the histopathological findings associated with the clinical behavior of the neoplasm.

Keywords: Hodgkin, nodal lymphoma, cat, Reed-Sternberg cell.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
1.1 Linfoma de Hodgkin.....	6
1.2 Linfoma nodal	7
1.3 Associação com a infecção por retrovíruses	8
1.4 Sinais clínicos.....	8
1.5 Diagnóstico.....	9
1.6 Estadiamento do linfoma.....	10
1.7 Tratamento.....	11
2. MANUSCRITO	13
3. CONCLUSÃO.....	24
4. REFERÊNCIAS	25

1. INTRODUÇÃO

Os linfomas compreendem um grupo heterogêneo de doenças originárias de linfócitos neoplásicos, as quais envolvem com frequência órgãos linfoides e podem, ocasionalmente, atingir o sangue periférico (fase leucêmica) ou infiltrar outros órgãos fora do tecido linfóide (BARCELOS et al., 2009). É considerada a neoplasia mais comumente diagnosticada em gatos, representando cerca de 30% de todos os tumores felinos. Sua prevalência é relatada como a mais elevada entre todas as espécies de animais (ETTINGER, 2003; CHOY; BRYAN, 2015; ZACHARY, 2018; CRISTO et al., 2019; FILHO et al., 2019).

Na medicina humana, o linfoma é classificado em Hodgkin (LH) e não Hodgkin (LNH), com base na presença histológica de células de Reed-Sternberg (CRS), incluindo o LH como um dos cânceres mais comuns em adolescentes e adultos jovens (BARCELOS et al., 2009; KUMAR et al., 2016; VALLI et al., 2016). Embora o linfoma semelhante a Hodgkin (linfoma de Hodgkin-like, LSH) já tenha sido relatado em gatos, a grande maioria dos linfomas, tanto em cães como em gatos, se assemelha aos não Hodgkin de humanos e, por isso, são simplesmente mencionados como linfomas (VALLI et al., 2016). O LNH é conhecido pelo comportamento agressivo, que tende a evoluir para envolvimento sistêmico durante o curso da doença (CHOY; BRYAN, 2015). Linfomas do tipo Hodgkin são raramente descritos em gatos (COSTA et al., 2017).

1.1 LINFOMA DE HODGKIN

O linfoma de Hodgkin compreende um grupo de neoplasias linfóides que geralmente se originam de único linfonodo ou de cadeias de linfonodos adjacentes (linfocentro), disseminando-se lenta e ordenadamente para tecidos linfóides próximos. Esses tumores se caracterizam microscopicamente pela presença de grandes células neoplásicas mono ou multinucleadas, dispersas entre abundante infiltrado não neoplásico de linfócitos, macrófagos e granulócitos reativos, que vão totalizar 90% da celularidade presente no tumor (KUMAR et al., 2016).

Estudos imunofenotípicos indicam que a maior parte dos LH resultam da transformação clonal das células de origem de linfócitos B, dando origem às células de Reed-Sternberg (RS) clássicas. Embora tenham a assinatura genética de uma célula B, as células tumorais não conseguem expressar a maioria dos genes específicos das células B (WALTON; HENDRICK, 2001; CHESON et al., 2014; KUMAR et al., 2016; YOSHINO et al., 2017). Em humanos, com exceção ao subtipo de predominância linfocitária, as formas clássicas do LH são comumente

associadas à ativação do fator de transcrição NF-[kappa]B e com a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EVB) (KUMAR et al., 2016).

A identificação das células de Reed-Sternberg em um microambiente de células inflamatórias não neoplásicas é essencial para o diagnóstico do Linfoma de Hodgkin. Essas células são grandes (≥ 45 micrômetros de diâmetro), têm citoplasma abundante, com núcleos múltiplos ou únicos e lobulados, e contêm nucléolos grandes, semelhantes a uma inclusão, com tamanho aproximado de um pequeno linfócito (5-7 micrômetros de diâmetro) (BARCELOS et al., 2009; KUMAR et al., 2016; VALLI et al., 2016). O acúmulo das células inflamatórias no tecido neoplásico é secundário à liberação de um grande número de citocinas (IL-5, IL-10 e M-CSF) e de outros fatores quimiotáticos, ambos secretados pelas células de RS. As células reativas produzem mais fatores, capazes de manter o crescimento e a sobrevivência das células neoplásicas, como em um círculo vicioso (KUMAR et al., 2016).

Existem relatos de LSH em diferentes espécies de animais, domésticas e não domésticas, incluindo cães, gatos, cavalos, *skunks*, orcas, ratos e camundongos (WALTON; HENDRICK, 2001). Um diagnóstico diferencial primário que deve ser considerado para LH é o linfoma de células B rico em células T, variante caracterizada por uma minoria de células B neoplásicas (10%) em fundo de células T reativas. A diferenciação entre esses dois tipos de linfoma é importante, pois representam duas condições com prognósticos e tratamentos diferentes (WALTON; HENDRICK, 2001).

Para alguns autores, o linfoma de células B rico em células T e o LSH correspondem à mesma neoplasia (ZACHARY, 2018). Essa inconstância quanto ao diagnóstico, na ausência de um perfil imuno-histoquímico, não é incomum, pois ambas as condições são originárias de células B, possuem marcadores imunofenotípicos comuns e apresentam características morfológicas similares (BARCELOS et al., 2009; VALLI et al. 2016). Quanto ao padrão imuno-histoquímico, o LSH é negativo para CD79a, levemente positivo para Pax5 e positivo para vimentina, CD30 e CD15, enquanto o linfoma de células B rico em células T é negativo para vimentina, CD30 e CD15, e fortemente positivo para Pax5 (YOSHINO et al., 2017).

1.2 LINFOMA NODAL

Entre as formas de classificação do linfoma, a caracterização baseada na distribuição anatômica da lesão neoplásica pode ser adotada, sendo dividida em linfoma multicêntrico, mediastínico, alimentar, extranodal e leucêmico. Em gatos, existe ainda o linfoma nodal (ETTINGER, 2003; VALLI et al., 2016; FIGHERA; GRAÇA, 2017).

O linfoma nodal representa cerca de 6% dos linfomas de gatos, caracterizado por envolver, pelo menos inicialmente, apenas os linfonodos da cabeça e do pescoço (especialmente os retrofaríngeos). Nessa apresentação, os sinais clínicos restringem-se basicamente à linfadenomegalia superficial localizada, mas em alguns casos também pode ocorrer disfagia e sialorreia pelo aumento de volume e compressão local (FIGHERA; GRAÇA, 2017). Essa apresentação clínica se assemelha ao LH em humanos.

1.3 ASSOCIAÇÃO COM INFECÇÕES RETROVIRAIS

Em felinos jovens, o vírus da leucemia felina (FeLV) tem sido comumente associado com o desenvolvimento dos linfomas, especialmente as apresentações mediastínica, multicêntrica e extranodal. O risco de desenvolvimento dessa neoplasia é aumentado em até seis vezes para gatos positivos para o FeLV (ZACHARY, 2018; CRISTO et al., 2019). O vírus da imunodeficiência felina (FIV) pode aumentar a incidência do linfoma em até cinco vezes, pois desempenha papel indireto na tumorigênese. O vírus tem caráter imunossupressor, o que prejudica a capacidade do sistema imune de remover as células cancerígenas. O linfoma em gatos FIV positivos geralmente se apresenta como extranodal em gatos de meia-idade, sem imunofenótipo característico (ETTINGER, 2003; CHOY; BRYAN, 2015).

Com o advento da vacina e testes rápidos de rotina para FIV e FeLV, a prevalência do linfoma associado ao FeLV diminuiu naquelas regiões com maior acesso a essas medidas de prevenção e controle, tornando o linfoma alimentar a apresentação mais comum, acometendo principalmente gatos idosos (ETTINGER, 2003; ZACHARY, 2018; CRISTO et al., 2019). No Brasil, as características epidemiológicas diferem dos países desenvolvidos, devido à alta prevalência dessas retrovírus (FILHO et al., 2019), onde essa associação pode representar até 56,6% dos casos de linfoma em gatos (CRISTO et al., 2019). Ainda assim, gatos negativos nos testes rápidos podem ser considerados positivos a partir de testes mais sensíveis como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e a imuno-histoquímica (IHQ). Assim, é possível que o FeLV esteja envolvido no desenvolvimento de linfomas em gatos não virêmicos (ETTINGER, 2003).

1.4 SINAIS CLÍNICOS

Clinicamente, o linfoma é visto como aumento dos linfonodos e/ou outros órgãos linfoides. Há ampla gama de sinais clínicos possíveis de serem observados associados ao linfoma, dependendo principalmente dos órgãos afetados. A sintomatologia pode incluir anorexia, letargia e perda de peso (para diferentes tipos de linfoma); dispneia, tosse e síndrome caval (linfoma mediastínico); vômito e diarreia (linfoma gastrointestinal); nódulos e placas

cutâneas (linfoma cutâneo); paralisia, convulsões ou paresia (linfomas do Sistema Nervoso Central [SNC]). Poliúria e polidipsia são comumente observados por causa da hipercalcemia paraneoplásica (VALLI et al., 2016). Os sinais clínicos associados ao local de origem são importantes para o prognóstico do linfoma (CHOY; BRYAN, 2015).

Os fatores liberados pelas células Reed-Sternberg podem interferir na resposta imune Th1, o que pode levar a imunossupressão do paciente (KUMAR et al., 2016). Acredita-se que o comprometimento da imunidade celular ocorra em todos os casos de doença de Hodgkin nos humanos e pode predispor a maior desenvolvimento de tumores secundários (SMITH; BARKER, 1983). O envolvimento apenas dos linfonodos periféricos é raro em gatos com linfoma (ETTINGER, 2003).

Em humanos, o LH se manifesta clinicamente como linfadenopatia indolor (KUMAR et al., 2016). Em felinos, o linfoma semelhante ao de Hodgkin geralmente ocorre na região cervical e apresenta características morfológicas e clínicas semelhantes ao que ocorre em humanos (YOSHINO et al., 2017). É caracterizado pela apresentação clínica unilateral e indolente, acometendo linfonodos da cabeça ou do pescoço, podendo progredir lentamente para linfonodos adjacentes. Entretanto, em alguns casos, pode ocorrer envolvimento nodal sistêmico, o que caracteriza um linfoma multicêntrico, e transformação para um linfoma difuso de grandes células B, com comportamento biológico mais agressivo (ZACHARY, 2018).

1.5 DIAGNÓSTICO

A citologia é considerada uma técnica confiável e pouco invasiva para o diagnóstico de linfoma, principalmente em casos de neoplasias de alto grau, sendo, na maioria das vezes, facilmente diferenciado de processo inflamatório (COSTA et al., 2017; GAMBINI et al., 2021). O exame histopatológico é necessário para o diagnóstico principalmente naqueles casos em que a localização do tumor é de difícil acesso para a técnica citológica (COSTA et al., 2017). Técnicas laboratoriais adicionais, como imunohistoquímica ou citometria de fluxo, geralmente são necessárias para confirmar o diagnóstico, determinar o imunofenótipo e, conseqüentemente, definir o subtipo de linfoma (GAMBINI et al., 2021).

A imunofenotipagem é necessária para chegar ao diagnóstico conclusivo, uma vez que muitos linfomas são morfológicamente homogêneos, mas com fenótipos diferentes (VALLI et al., 2016). No caso do LH (ou LSH), a presença de células de Reed-Sternberg e suas variantes não é achado patognomônico da doença, mas é essencial para fechar o diagnóstico histopatológico (WALTON; HENDRICK, 2001).

Atualmente, o uso da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT) pode ser utilizado para avaliar a existência de metástases e assim, orientar o tratamento. Chen et al. (2021), utilizaram a PET/CT, usando 2-desoxi-2-[18F]-fluorodeoxiglicose (18F-FDG) como parte da avaliação de um gato com LH e se provou ser fundamental para determinar a escolha do tratamento apropriado. O 18F-FDG é análogo da glicose que é usado para mapear seu metabolismo no corpo. Células tumorais costumam usar mais glicose do que as células normais, criando regiões de maior atividade metabólica. Assim, o 18F-FDG fica preso na célula e emite pósitrons, que posteriormente criam fótons gama que são detectados pelo scanner PET, permitindo a detecção das células neoplásicas pelo corpo (CHEN et al., 2021).

1.6 ESTADIAMENTO DO LINFOMA

O estadiamento do tumor baseia-se nos achados do exame físico, exames laboratoriais, estudos de imagem e citologia dos tecidos envolvidos e medula óssea. Essas informações permitem a avaliação da extensão da doença e o prognóstico (ETTINGER, 2003). A avaliação e o estadiamento apropriados são cruciais na escolha do protocolo terapêutico mais adequado (CHEN et al., 2021).

O sistema de estadiamento clínico foi descrito pela primeira vez por Mooney et al., em 1983, classificado de 1 a 5. Essa forma de estadiamento está descrita no Quadro 1. O sistema é confuso e a significância prognóstica não foi consistentemente demonstrada, de forma que o estadiamento anatômico é mais fácil de aplicar e usar clinicamente (ETTINGER, 2003).

Quadro 1. Estadiamento clínico do linfoma felino.

Estágio 1	tumor solitário extranodal ou nodal, inclui tumores intratorácicos primários.
Estágio 2	- tumor solitário extranodal com envolvimento de linfonodos regionais; dois ou mais linfonodos do mesmo lado do diafragma; - dois tumores extranodais com ou sem envolvimento de linfonodos do mesmo lado do diafragma; - tumor gastrointestinal primário com envolvimento apenas de linfonodos mesentéricos
Estágio 3	- dois tumores extranodais em lados opostos do diafragma - dois ou mais linfonodos craniais e caudais ao diafragma - todos os tumores primários intra-abdominais irressecáveis - tumores do canal vertebral, independente da presença de outros tumores
Estágio 4	- estágios 1, 2 e 3 com envolvimento hepático e/ou esplênico
Estágio 5	- estágios 1, 2, 3 e 4 com envolvimento do SNC ou medula óssea ou ambos

Adaptado de Costa et al. (2017).

1.7 TRATAMENTO

Atualmente, não existe padrão de tratamento para o linfoma do tipo Hodgkin felino. Estudos retrospectivos anteriores descreveram uma abordagem sistêmica com quimioterapia isolada ou associada a radioterapia, assim como é em humanos para o LH. Alguns clínicos também recomendam a ressecção cirúrgica para controlar a doença local (CHEN et al., 2021).

O linfoma é uma doença sistêmica e a quimioterapia é o tratamento de escolha para a maioria das formas. A cirurgia é frequentemente usada com objetivo diagnóstico, não terapêutico (ETTINGER, 2003). No momento do diagnóstico o linfoma é ou será sistêmico, sendo assim, todos os animais devem ser tratados com quimioterapia. Em geral os gatos são bastante resistentes aos efeitos colaterais dos quimioterápicos, havendo melhora na qualidade de vida do paciente após o início da quimioterapia (COSTA et al., 2017).

Existem numerosos protocolos para o tratamento do linfoma felino, a maioria baseada no protocolo COP, que incluem os quimioterápicos vincristina, ciclofosfamida e prednisolona (COSTA et al., 2017). Para o tratamento do linfoma de graus intermediários e alto, os protocolos de quimioterapia mais bem-sucedidos são os multiagentes que inclui doxorrubicina, chamados genericamente de CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), com o período de tratamento variando de 15 a 25 semanas de duração. A doxorrubicina como agente único é menos efetiva em felinos (CHOY; BRYAN, 2015; THAMM, 2019).

Mesmo com quimioterapia baseada em CHOP, as taxas de resposta e sobrevivência são menores em gatos do que em cães. Já para os linfomas de baixo grau e o gastrointestinal de pequenas células, o protocolo de eleição é clorambucil oral e prednisolona, com boa resposta e sobrevida de até 2 anos. Os corticosteroides sozinhos demonstraram induzir pelo menos a remissão parcial por seu efeito citotóxico direto, além de estarem associados à melhora sintomática a curto prazo, porém eles são capazes de induzir a resistência à quimioterapia (CHOY; BRYAN, 2015; COSTA et al., 2017; THAMM, 2019).

A radioterapia é uma modalidade de tratamento eficaz para as formas localizadas de linfomas, como o nasal, mediastinal e os localizados no sistema nervoso (ETTINGER, 2003). Pacientes humanos tratados com radioterapia apresentaram maior incidência de certas neoplasias, como câncer de pulmão, melanoma e câncer de mama. Pacientes tratados com regimes iniciais de quimioterapia com agentes alquilantes também tiveram alta incidência de tumores secundários, particularmente leucemia mieloide aguda. Atualmente, é priorizada a terapia com quimioterápicos menos genotóxicos, tendo como resultado a redução da incidência de tumores secundários, sem perda da eficácia terapêutica (KUMAR et al., 2016).

Além da terapia específica, os cuidados de suporte são uma parte essencial no tratamento do felino com linfoma. Em particular, o suporte nutricional deve ser abordado em gatos inapetentes, inclusive com o uso de tubos de alimentação. Embora a toxicidade gastrointestinal seja incomum, o uso de antieméticos é útil para gatos inapetentes (ETTINGER, 2003).

1 ABSTRACT

2 Hodgkin-like lymphoma (HSL) has only rarely been described in animals, unlike in humans,
3 where this is one of the most important presentations of a lymphoproliferative disorder. A
4 feline, neutered male, mixed breed, approximately four years old, was treated at a veterinary
5 hospital for presenting a subcutaneous, firm and painless nodule, laterally to the left of the
6 trachea. After performing the cytology, the nodal origin was confirmed and neoplasia was
7 suspected. Total lymphadenectomy was performed and on histology there was a predominantly
8 mature lymphoid proliferation with many mononuclear Hodgkin cells and some binucleated
9 and multinucleated Reed-Sternberg cells, which allowed a diagnosis of LSH. Surgical excision
10 proved to be effective in adequately controlling the progression of the disease, which reinforces
11 a possible indolent behavior in veterinary patients.

12 **Keywords:** Reed-Sternberg cells, Hodgkin's disease, oncology, pathology.

13

14 Um linfoma semelhante ao de Hodgkin (LSH) tem sido apenas raramente descrito em
15 animais, sendo, portanto, um padrão morfológico considerado pela maior parte dos autores
16 como raro. Doença do Hodgkin é o nome dado a uma forma comum de linfoma humano que
17 ocorre como uma neoplasia lentamente progressiva e indolor, que acomete principalmente os
18 linfonodos da região cervical. Em felinos, o LH comumente é visto como linfadenopatia local,
19 afetando a região mandibular e/ou cervical de forma semelhante ao que acontece nos humanos
20 (WALTON; HENDRICK, 2001; CHEN et al., 2021).

21 Essa forma de linfoma tem características clínicas, biológicas e patológicas distintas, as
22 quais o distinguem de outros linfomas, chamados, portanto de não Hodgkin (STEINBERG;
23 KEATING, 2008). Histologicamente, o LH é distinguível de outras formas de linfoma por
24 apresentar uma população heterogênea de células linfoides e inflamatórias com a minoria de
25 células malignas, conhecidas como células de Reed-Sternberg (RS) (e/ou suas variantes)

1 espalhadas pelo tecido (WALTON; HENDRICK, 2001). Dessa forma, o objetivo deste trabalho
2 é relatar um caso de linfoma semelhante a Hodgkin em um felino.

3 Um felino, macho castrado, sem raça definida, com aproximadamente quatro anos de
4 idade foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Santa Maria (HVU-
5 UFSM), devido a queixa de aumento de volume na região cervical esquerda (Figura 1.A.), com
6 evolução de cerca de duas semanas.

7 Ao exame físico havia um nódulo subcutâneo firme e indolor, com 4 x 3, recoberto por
8 pele hirsuta em região cervical ventral, lateralmente à esquerda da traqueia. A condição corporal
9 era adequada, as mucosas rosadas e os demais linfonodos superficiais (submandibulares, pré-
10 escapulares, inguinais e poplíteos), não apresentavam alterações em tamanho, consistência ou
11 sensibilidade. Havia leve hiperemia gengival. Não foram observadas demais alterações nos
12 parâmetros clínicos. O hemograma e a bioquímica clínica (proteínas totais, albumina, ureia,
13 creatinina, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina) estavam dentro dos valores de
14 referência para a espécie. Foi realizado teste rápido para FIV/FelV (ALERE/BIONOTE FIV
15 Ac/FelV Ag Test Kit, tecnologia imunocromatográfica de fluxo lateral unidirecional) com
16 resultado negativo.

17 O paciente foi submetido à punção aspirativa por agulha fina (PAAF) a fim de obtenção
18 de amostra para realização de exame citológico. Na citologia foi observada uma população
19 heterogênea composta predominantemente por pequenos e médios linfócitos. Plasmócitos,
20 neutrófilos íntegros e mastócitos também estavam presentes. Grandes células eram observadas
21 aleatoriamente entre o infiltrado previamente descrito. O citoplasma dessas células era
22 abundante e pouco basofílico. Os núcleos eram redondos a ovais, com cromatina grosseira a
23 finamente granular e os nucléolos eram evidentes, únicos ou múltiplos (Figura 1.B). Essas
24 células apresentavam entre si marcada anisocitose, anisocariose e pleomorfismo. Cariomegalia,

1 bi e multinucleação e macronucléolos eram comuns. Tais células foram interpretadas como
2 células neoplásicas metastáticas.

3 Na ultrassonografia abdominal e na radiografia torácica não foram observadas
4 alterações que pudessem sugerir massas primárias, metástases ou linfadenomegalia. Na
5 ultrassonografia cervical foi identificada a presença de grande aumento de volume não lobulado
6 em região cervical ventral esquerda, formado por estrutura hipocogênica e discretamente
7 septada, bem delimitada e discretamente vascularizada, sugestiva de linfadenopatia. A estrutura
8 se encontrava muito próxima ao parênquima do lobo tireoidiano esquerdo, o qual estava
9 deslocado caudalmente. Ambas as tireoides não demonstravam alterações. A localização da
10 estrutura e sua morfologia ultrassonográfica eram compatíveis com o linfonodo retrofaríngeo
11 medial esquerdo aumentado de volume.

12 Foi realizada linfadenectomia total e envio do material, fixado em formol tamponado à
13 10%, para avaliação histopatológica. Macroscopicamente foi observado nódulo oval e achatado
14 não recoberto por pele, com 4,7 x 3 x 1,5 cm, macio, brancacento e liso. Ao corte era igualmente
15 brancacento, sólido e bem delimitado por uma cápsula. Ao exame microscópico, apresentava
16 alta celularidade, predominando linfócitos pequenos e bem diferenciados, os quais obliteravam
17 completamente a arquitetura nodal (apagamento nodal). Uma segunda população de células,
18 individualizadas e distribuídas aleatoriamente, eram grandes, redondas a poliédricas, com
19 limites citoplasmáticos distintos e citoplasma abundante e eosinofílico. Tais células tinham
20 núcleos grandes, centrais, ovais, redondos ou reniformes, por vezes, vesiculados. A cromatina
21 era granular e, às vezes, finamente agregada na periferia. Havia até três nucléolos evidentes,
22 acentuado pleomorfismo, anisocitose e anisocariose (interpretado como células de Hodgkin
23 mononucleada) (Figuras 1.C). Algumas destas células eram binucleadas, com “imagem em
24 espelho”, ficando semelhante aos olhos de uma coruja (interpretado como células de Reed-
25 Sternberg binucleada), foram vistas com certa frequência (Figuras 1.D). Ocasional células

1 semelhantes, porém multinucleadas estavam presentes (interpretado como células de Reed-
2 Sternberg multinucleada). A quantidade de mitoses era intermediária, com média de duas
3 mitoses em 10 campos de grande aumento (400x). Com base nesses achados, um diagnóstico
4 de LSH foi proposto.

5 Com base no exame histopatológico, associado aos aspectos clínicos, foi estabelecido o
6 diagnóstico de linfoma semelhante a Hodgkin, com apresentação nodal. Não foi realizado
7 tratamento quimioterápico, apenas o acompanhamento clínico. Após a excisão do linfonodo
8 neoplásico, o felino apresentou boa recuperação e não apresentou recidiva local ou
9 acometimento de outros linfonodos até o momento da redação deste relato, seis meses após o
10 procedimento cirúrgico.

11 O linfoma de Hodgkin, conforme descrito em humanos, ocorre raramente em animais
12 (VALLI et al., 2016). Em humanos, o diagnóstico baseia-se na demonstração das células de
13 Reed-Sternberg em contexto apropriado para os subtipos específicos da doença de Hodgkin
14 (WALTON; HENDRICK 2001; VALLI et al., 2016). Os relatos de LSH em animais domésticos
15 consideram esse diagnóstico baseia-se na presença das células de Reed-Sternberg, associada à
16 apresentação anatômica do tumor. O comportamento tumoral descrito neste caso, se
17 apresentando não agressivo e localizado em único linfonodo em região cervical, se assemelha
18 aos relatos encontrados na literatura humana e veterinária para esta entidade. Essa apresentação
19 clínica é incomum para o linfoma felino (classicamente não Hodgkin), e se assemelha ao LH
20 humano.

21 Embora a histopatologia e a imuno-histoquímica sejam necessárias para confirmar o
22 diagnóstico definitivo, a identificação de células semelhantes às de Reed-Sternberg em
23 amostras citológicas de linfonodos é um achado que permite a inclusão do linfoma tipo Hodgkin
24 como diagnóstico diferencial (STEINBERG; KEATING, 2008). O felino do caso relatado
25 apresenta características histológicas e clínicas compatíveis com o que é descrito para o LH em

1 humanos e para o LSH nos animais domésticos. A presença de células gigantes e aberrantes,
2 com citoplasma abundante e eosinofílico em meio a população de linfócitos reativos, atendem
3 aos requisitos para o diagnóstico da célula de RS.

4 O LH é classificado em cinco subtipos: esclerose nodular, celularidade mista, rico em
5 linfócitos e depleção linfocitária (as formas clássicas) e o de predominância linfocitária
6 (KUMAR et al., 2016). Esses critérios não foram atendidos na maioria dos casos suspeitos de
7 LH em animais domésticos (VALLI et al., 2016), fazendo com que apresentações de
8 características semelhantes, mas que não supram esses critérios, sejam chamadas de Linfoma
9 semelhante a Hodgkin. Walton e Hendrick (2001), identificaram 20 casos de linfoma em gatos
10 que obedeceram a estes critérios clínicos e histológicos mencionados para a doença de Hodgkin
11 em humanos. Os subtipos histológicos encontrados incluíram predominância de linfócitos
12 (nove casos), celularidade mista (nove casos) e esclerose nodular (dois casos).

13 Existem inúmeras teorias para a origem desta neoplasia em felinos. Dentre elas,
14 podemos citar a teoria de que o linfoma pode se desenvolver a partir de uma infecção regressiva
15 após o DNA proviral interagir com oncogenes celulares (CRISTO et al., 2019). Yoshino et al.
16 (2017) conseguiram demonstrar a positividade das células tumorais para FeLV na imuno-
17 histoquímica (gp85/gp7) em um gato com linfoma cerebelar semelhante ao de Hodgkin. Cristo
18 et al. (2019) relataram anti-FeLV nos linfomas com apresentação nodal em estudos imuno-
19 histoquímicos. O felino deste relato não apresentava viremia para o FeLV, porém para descartar
20 esta infecção como causa, são necessários exames complementares como a detecção do DNA
21 proviral ou a imuno-histoquímica para anti-FeLV (confirmando ou descartando uma infecção
22 regressiva ou latente).

23 Na literatura veterinária, existem poucos relatos de linfoma semelhante a Hodgkin em
24 felinos, não havendo consensos entre a melhor estratégia terapêutica. Tradicionalmente, os
25 linfomas felinos são tratados de acordo com protocolos quimioterápicos multiagentes, como o

1 CHOP (THAMM, 2019). Porém, o LH parece ser menos agressiva e tem prognóstico melhor
2 do que o linfoma não Hodgkin (WALTON; HENDRICK 2001; NEWTON et al., 2015;
3 KUMAR et al., 2016). Ainda, foi sugerido que essa apresentação possui o comportamento
4 menos agressivo, não sendo necessária a realização de quimioterapia (VALLI et al., 2016).
5 Também já foi relatado que a ressecção cirúrgica dos linfonodos afetados é curativa em
6 humanos e animais (NEWTON et al., 2015; KUMAR et al., 2016). No estudo de Walton e
7 Hendrick (2001), entre os 20 gatos diagnosticados com LH, 11 não receberam terapia
8 quimioterápica e tiveram tempos de sobrevida variando de uma semana até quatro anos.

9 Chen et al. (2021), descrevem um caso de felino diagnosticado com LH com a
10 apresentação semelhante ao deste, porém com auxílio de tomografia computadorizada por
11 emissão de pósitrons de corpo inteiro (PET/TC), foi constatado o acometimento de outros
12 órgãos. Nesse caso, o paciente recebeu o protocolo de quimioterapia CHOP modificado e
13 atingiu remissão parcial temporária durante dois meses de tratamento. Após esse período o gato
14 foi submetido à eutanásia. No caso do presente relato, com os exames complementares
15 disponíveis, exames ultrassonográficos e radiográficos, não foi identificado acometimento de
16 outros órgãos. Seis meses após a remoção cirúrgica, o paciente não apresentou
17 linfadenomegalia ou demais sinais de doença sistêmica.

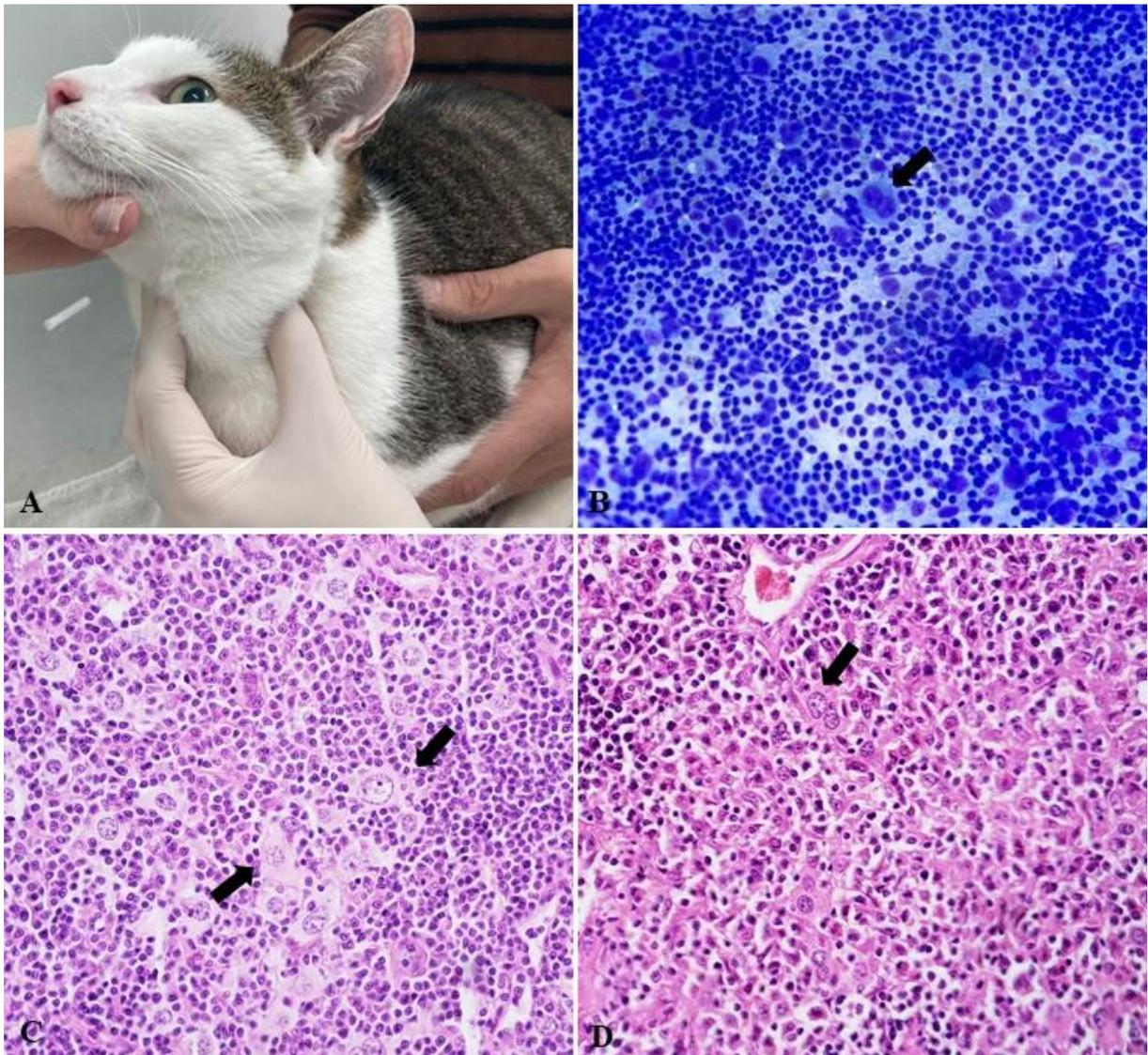
18 Com base nos achados microscópicos e na apresentação clínica um diagnóstico de
19 linfoma semelhante a Hodgkin foi estabelecido. Neste caso, até o momento, a excisão cirúrgica
20 se mostrou efetiva em controlar adequadamente a progressão da doença a semelhança dos
21 relatos que trazem o LH como sendo menos agressivo que os linfomas não Hodgkin.

22

23

24

- 1 VALLI, V.E.O.; KIUPEL, M.; BIENZLE, D. Hematopoietic System. In: MAXIE, M.G. **Jubb,**
2 **Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals.** 6th, v. 3. St. Louis, Missouri:
3 Elsevier, 2016. p. 102-268.
- 4 WALTON R.M; HENDRICK M. J. Feline Hodgkin's-like Lymphoma: 20 Cases (1992–1999)
5 **Vet. Pathol.** 38:504–511. 2001, doi: <https://doi.org/10.1354/vp.38-5-504>. Disponível em <
6 [https://journals.sagepub.com/doi/10.1354/vp.38-5-
7 504#:~:text=We%20identified%2020%20cases%20of,nodular%20sclerosis%20\(two%20case
8 s\).>. Acesso em 17 de janeiro de 2022.](https://journals.sagepub.com/doi/10.1354/vp.38-5-504#:~:text=We%20identified%2020%20cases%20of,nodular%20sclerosis%20(two%20case)
- 9 YOSHINO Y., *et al.* Primary cerebellar lymphoma with Hodgkin lymphoma–like morphology
10 in a cat. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.** 2017, Vol. 29(5) 707–710. doi
11 <https://doi.org/10.1177/1040638717704239>. Disponível em
12 <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1040638717704239>> Acesso em 18 de janeiro de
13 2022



1
2 **Figura 1.** Linfoma semelhante a Hodgkin em um felino. **A.** Aumento de volume subcutâneo
3 em região cervical ventral, lateralmente à traqueia do lado esquerdo, compatível com linfonodo
4 retrofaríngeo medial. **B.** Citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) do linfonodo. Presença
5 de células atípicas (seta) dispostas individualmente em meio a uma população heterogênea,
6 composta predominantemente de linfócitos pequenos, médios e em menor proporção, grandes
7 linfócitos. Coloração de Romanowsky, obj. 40X. **C e D.** Alta celularidade de linfócitos
8 pequenos, bem diferenciados e em meio à presença de células individualizadas (setas),
9 arredondadas, grandes, com limites citoplasmáticos distintos, citoplasma abundante e
10 eosinofílico, núcleo grande, central, ovalado a redondo, frequentemente reniforme, por vezes

- 1 vesiculado, com nucléolos únicos (células de *Reed–Sternberg*). Coloração de HE (hematoxilina
- 2 e eosina), obj. 40x.

3. CONCLUSÃO

O linfoma semelhante a Hodgkin em animais domésticos é um diagnóstico considerado de incomum a raro, apresentando características microscópicas e a apresentação clínica diferente do que é descrito para o linfoma não-Hodgkin, a forma de linfoma mais clássica diagnosticada na medicina veterinária. Esse relato se soma aos descritos na literatura, com a remoção cirúrgica como tratamento efetivo para o controle do LSH em um felino, devido sua característica localizada e pouco agressiva. Além disso, demonstra que a presença de células de *Reed-Sternberg*, podem ser visualizadas no exame citológico e dessa forma, o LH ser sugerido como um dos diferenciais em apresentações semelhantes.

4. REFERÊNCIAS

BARCELOS, M. M. *et al.* Importância da análise da proteína Pax-5 no diagnóstico diferencial entre linfoma de Hodgkin e linfoma difuso de grandes células B em biópsias de mediastino. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]**. 2009, v. 31, n. 5. pag. 341-347. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000077>>. Acesso em 9 Janeiro 2022.

CHEN C. L., *et al.* Case Report: Use of PET/CT to Guide Treatment in a Cat With Presentation Consistent With Hodgkin's-Like Lymphoma. **Frontiers in Veterinary Science**. Volume 8. 2021. doi: 10.3389/fvets.2021.619264. Disponível em <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fvets.2021.619264>> Acesso em 18 de janeiro de 2022.

CHESON B.D., *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. **J Clin Oncol**. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113753/>>. Acessado 9 Janeiro 2022]

CHOY, K.; BRYAN, J. N. Linfoma. In: LITTLE, S. E. **O gato: medicina interna**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. cap. 28, p. 740-775.

COSTA F. V. A., *et al.* **Oncologia felina**. Rio de Janeiro. L.F. Livros de Veterinária, 2017. p.315-356.

CRISTO, T.G. Feline lymphoma and a high correlation with Feline Leukaemia Virus infection in Brazil. **Journal of Comparative Pathology**, v. 166, p. 20-28, 2019. DOI: 10.1016/j.jcpa.2018.10.171. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691602/>> Acesso em 9 Janeiro 2022.

ETTINGER, S. N. Principles of Treatment for Feline Lymphoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Vol 18, No 2 (May), 2003: pp 98-102. doi: 10.1053/svms.2003.36623. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12831069/>>. Acesso em 9 Janeiro 2022

FIGHERA, R.A.; GRAÇA, D.L. Capítulo 6: Sistema Hematopoiético. In: SANTOS, R.L.; ALESSI, A.C. **Patologia Veterinária**. 2ed. São Paulo. Roca, 2016. p. 311-405.

FILHO, R.V. *et al.* Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in southern Brazil. **Vet Comp Oncol**. 2020 junho;18(2):224-230. doi: 10.1111/vco.12535. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461200/>> Acesso em 9 Janeiro 2022.

GAMBINI M., *et al.* Cytology of Feline Nodal Lymphoma: Low Interobserver Agreement and Variable Accuracy in Immunophenotype Prediction. **Jour. of Comp. Path.** 2021, Vol. 184, 1e6. 2021 Elsevier Ltd. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2021.01.007>. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894870/>>. Acesso em 17 de janeiro de 2022.

J. D. STEINBERG; KEATING J. H. What is your diagnosis? Cervical mass in a cat. **Vet Clin Pathol** 37/3 (2008) 323–327 c 2008 **American Society for Veterinary Clinical Pathology**.

doi:10.1111/j.1939-165X.2008.00033.x. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18761527/>>. Acesso em 15 de janeiro de 2022.

KUMAR, V.; ABBAS, A., ASTER, J. **Robbins & Cotran, patologia: bases patológicas das doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 627-632.

SMITH D.A., BARKER I.K. Four Cases of Hodgkin's Disease in Striped Skunks (*Mephitis mephitis*). **Vet. Pathol.** 20: 223-229. 1983. doi: 10.1177/030098588302000210. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6836878/>>. Acesso em 13 de janeiro de 2022.

THAMMM D.H. Novel Treatments for Lymphoma. **Vet Clin North Am Small Anim Pract.** 2019 Sep;49(5):903-915. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.004. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153610/>>. Acesso em 20 de janeiro de 2022.

VALLI, V.E.O.; KIUPEL, M.; BIENZLE, D. Hematopoietic System. In: MAXIE, M.G. **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 6th, v. 3. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2016. p. 102-268.

WALTON R.M; HENDRICK M. J. Feline Hodgkin's-like Lymphoma: 20 Cases (1992–1999). **Vet. Pathol.** 38:504–511. 2001, doi: <https://doi.org/10.1354/vp.38-5-504>. Disponível em <[https://journals.sagepub.com/doi/10.1354/vp.38-5-504#:~:text=We%20identified%20%20cases%20of,nodular%20sclerosis%20\(two%20cases\).](https://journals.sagepub.com/doi/10.1354/vp.38-5-504#:~:text=We%20identified%20%20cases%20of,nodular%20sclerosis%20(two%20cases).>)>. Acesso em 17 de janeiro de 2022.

YOSHINO Y., *et al.* Primary cerebellar lymphoma with Hodgkin lymphoma-like morphology in a cat. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.** 2017, Vol. 29(5) 707–710. doi: <https://doi.org/10.1177%2F10406387177004239>. Disponível em <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10406387177004239>> Acesso em 18 de janeiro de 2022.

ZACHARY, J. **Bases da patologia veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. p. 803-804.