

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Renata Dalcol Mazaro

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS
E MOLECULARES DOS LINFOMAS CUTÂNEOS
EM CÃES**

Santa Maria, RS
2022

Renata Dalcol Mazaro

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS
E MOLECULARES DOS LINFOMAS CUTÂNEOS
EM CÃES**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutora em Patologia e Patologia Clínica Veterinária.**

Orientador: Prof. Dr. Rafael Almeida Fighera

Santa Maria, RS
2022

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Mazaro, Renata Dalcol
Aspectos epidemiológicos, anatomopatológicos e
moleculares dos linfomas cutâneos em cães / Renata Dalcol
Mazaro.- 2022.
70 p.; 30 cm

Orientador: Rafael Almeida Fighera
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Rurais, Programa de Pós
Graduação em Medicina Veterinária, RS, 2022

1. Linfomas de pele 2. Linfomas incomuns 3. Tumores
cutâneos I. Almeida Fighera, Rafael II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, RENATA DALCOL MAZARO, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Tese) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Renata Dalcol Mazaro

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS
E MOLECULARES DOS LINFOMAS CUTÂNEOS
EM CÃES**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutora em Patologia e Patologia Clínica Veterinária.**

Aprovado em 11 de março de 2022



Rafael Almeida Figuera, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Alexandre Alberto Tonin, Dr. (IFAM)



Alexandre Krause, Dr. (UFSM)



Bruno Cogliati, Dr. (USP)



Fabiane Borelli Grecco, Dr. (UFPeI)

Santa Maria, RS
2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha pequena família, que inclui meu marido e meus dois filhos de pelo, Johnnie Walker, JW para os íntimos, e Pequena Mazaro, carinhosamente chamada de Pythus, pelo apoio incondicional, companheirismo e carinho ao longo desses quatro anos, vocês foram fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço ao meu orientador Rafael Almeida Fighera por todo conhecimento transmitido, profissional e pessoal. Também sou grata pela confiança, permitindo que eu estivesse à frente da rotina do Sedivet-LPV-UFSM.

Agradeço à equipe do Sedivet-LPV-UFSM pela ajuda com a rotina, mas também pela amizade e companheirismo diário. Aqui são incluídas inúmeras pessoas, as que já passaram pela equipe e as que à compõe hoje.

Não poderia deixar de fazer um agradecimento especial ao Fighera e ao meu colega Douglas Lorenzetti. O ano de 2020 foi muito difícil, pois nos deparamos com uma pandemia que conhecíamos apenas ao estudarmos o passado. Decidimos por trabalhar o ano todo. Foi pesado, foi difícil, foram mais de 500 necropsias feitas por apenas três pessoas, mas isso nos manteve de pé, manteve a nossa saúde mental e a nossa esperança. Por isso, o meu mais sincero agradecimento.

Agradeço também a todos os colegas que contribuíram para que esse estudo pudesse ser realizado, em especial, ao professor e amigo Bruno Cogliati, obrigada pelos seus ensinamentos, mas saiba que ainda tenho muito a aprender contigo. Quem sabe o que o futuro nos reserva. Talvez um “pesquisador visitante”?

E a todos que de alguma maneira contribuíram com essa tese e com o meu crescimento, profissional ou pessoal, obrigada!

*“(...) Foco significa dizer não às centenas
de outras boas ideias que existem.
Você precisa selecionar
cuidadosamente”.
(Steve Jobs)*

RESUMO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS E MOLECULARES DOS LINFOMAS CUTÂNEOS EM CÃES

AUTORA: Renata Dalcol Mazaro
ORIENTADOR: Rafael Almeida Fighera

Linfomas cutâneos são tumores incomuns em cães que podem ocorrer sob as formas epiteliotrópica e não epiteliotrópica. A forma epiteliotrópica compreende três apresentações clinicopatológicas distintas já bem estabelecidas. Contudo, a forma não epiteliotrópica, apesar de ser reconhecida, é menos caracterizada, representando um grupo heterogêneo de apresentações ainda não correlatas e que aparentemente podem mimetizar diferentes tumores de pele, configurando um desafio diagnóstico. Assim, o objetivo principal deste trabalho foi tentar estabelecer se há correlação entre a apresentação macroscópica e os subtipos histológicos de linfoma cutâneo não epiteliotrópico da população de cães em estudo. Adicionalmente, objetivou-se determinar a prevalência de cada tipo e subtipo histológico de linfoma cutâneo canino, e ainda, descrever as características epidemiológicas e anatomopatológicas dos casos. Foram incluídos 38 casos de linfomas cutâneos caninos, desses, 17 (44,7%) eram epiteliotrópicos e 21 (55,3%) eram não epiteliotrópicos. Dos 17 casos de linfomas epiteliotrópicos, 13 (34,2%) foram subclassificados como micose fungoide e quatro (10,5%) como reticulose pagetoide. Os casos de linfomas cutâneos não epiteliotrópicos foram subclassificados como: linfoma anaplásico de grandes células T (ALTCL [9/21 {23,9%}]), linfoma de células T periféricas inespecífico (PTCL-NOS [4/21 {10,5%}]), linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea (SPTCL [4/21 {10,5%}]), linfoma difuso de grandes células B – variante imunoblástica (DLBCL [2/21 {5,2%}]), granulomatose linfomatoide (LYG [1/21 {2,6%}]) e linfoma da zona marginal (MZL) do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) – variante linfoplasmocítica (1/21 [2,6%]). Com base nos achados anatomopatológicos foi possível inferir que diante da suspeita de linfoma cutâneo não epiteliotrópico em cães, ao se deparar com lesões cutâneas múltiplas, nodulares ou placoides e predominantes em tronco e membros, é mais provável que na histopatologia o diagnóstico seja consistente com ALTCL. Por outro lado, perante nódulos ou placas cutâneas solitárias, PTCL-NOS será o tipo histológico mais frequentemente visto. E quando essas lesões estiverem exclusivamente localizadas no tecido subcutâneo, deve-se primeiramente pensar em SPTCL e, mais raramente, em DLBCL. No que se refere aos linfomas cutâneos epiteliotrópicos, a forma cutânea da micose fungoide é a mais comumente observada em cães, em especial, nas fases pré-micótica e micótica. Espera-se essas informações possam auxiliar médicos veterinários clínicos e patologistas em suas rotinas diagnósticas, bem como, contribuir para a caracterização dos linfomas cutâneos não epiteliotrópicos na espécie canina.

Palavras-chave: Linfomas de pele. Linfomas incomuns. Tumores cutâneos.

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGICAL, ANATOMOPHATOLOGICAL, AND MOLECULAR ASPECTS OF CUTANEOUS LYMPHOMAS IN DOGS

AUTHOR: Renata Dalcol Mazaro
ADVISOR: Rafael Almeida Figuera

Cutaneous lymphomas are uncommon tumors in dogs that can occur as epitheliotropic and non-epitheliotropic types. The epitheliotropic type comprises three distinct clinicopathological presentations already well established. However, the non-epitheliotropic lymphoma, despite has been recognized is poorly characterized, representing a heterogeneous group of presentations not yet correlated and that apparently can mimic different skin tumors, configuring a diagnostic challenge. Therefore, this study aimed mainly establish whether there is a correlation between the macroscopic presentation and the histological subtypes of cutaneous non-epitheliotropic lymphoma in the population of dogs under study. Additionally, aimed to determine the prevalence of each type and histological subtype of canine cutaneous lymphoma, and describe the epidemiological and anatomopathological characteristics of the cases. From a total of 38 cases of cutaneous lymphoma diagnosed in dogs, 17 (44,7%) cases were considered as epitheliotropic and 21 (55,3%) cases as non-epitheliotropic. From 17 cases of cutaneous epitheliotropic lymphoma, 13 (34,2%) were subclassified as mycosis fungoides, and four (10,5%) as pagetoid reticulosis. The cases of cutaneous non-epitheliotropic lymphoma included: anaplastic large T-cell lymphoma (ALTCL [9/21 {23,9% }]), peripheral T-cell lymphoma, unspecified (PTCL-NOS [4/21 {10,5% }]), subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL [4/21 {10,5% }]), diffuse large B-cell lymphoma – immunoblastic type (DLBCL [2/21 {5,2% }]), lymphomatoid granulomatosis (LYG [1/21 {2,6% }]), and marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) – lymphoplasmacytic variant (1/21 [2,6%]). Based on the anatomopathological findings, it was possible to infer that when faced with multiple, nodular or placoid skin lesions, predominantly on the trunk and limbs, the diagnosis is more likely to be consistent with ALTCL. Whereas, with solitary skin nodules or plaques, PTCL-NOS will be the most frequently seen histological type. When these lesions are exclusively located in the subcutaneous tissue, one should first think about SPTCL and, more rarely, DLBCL. Regarding to epitheliotropic cutaneous lymphomas, the cutaneous form of mycosis fungoides is the most commonly observed in dogs, especially in the pre-mycotic and mycotic phases. We hope that this information can assist veterinary clinicians and pathologists in their diagnostic routines, and contribute to the characterization of non-epitheliotropic cutaneous lymphomas in the canine species.

Keywords: Skin lymphomas. Uncommon lymphomas. Skin tumors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 CLASSIFICAÇÃO DO LINFOMA EM CÃES	11
2.2 ARTIGO 1 – ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS DO LINFOMA CUTÂNEO EM CÃES – REVISÃO	13
3 ARTIGO 2 – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS E IMUNOFENOTÍPICOS DOS LINFOMAS CUTÂNEOS EM CÃES	37
4 DISCUSSÃO	67
5 CONCLUSÕES	68
REFERÊNCIAS	69

1 INTRODUÇÃO

O linfoma é um dos neoplasmas mais comumente observados em cães, no entanto, a apresentação primariamente cutânea é considerada incomum, perfazendo 0,2% de todos os tumores de pele e 2% das neoplasias tegumentares mesenquimais diagnosticadas em cães, respectivamente, no Brasil e nos Estados Unidos (GOLDSCHMIDT & SCHOFER, 1992; SOUZA et al., 2006). Tendo como base a literatura médica humana, em geral, o linfoma cutâneo canino é subdividido em epiteliotrópico e não epiteliotrópico (GROSS et al., 2005; HENDRICK, 2017; MAULDIN & PETERS-KENNEDY, 2016; MILLER et al., 2013).

O linfoma cutâneo epiteliotrópico possui tropismo pela epiderme e/ou epitélio anexial, é exclusivamente originário de linfócitos T e compreende três apresentações clinicopatológicas distintas, incluindo micose fungoide, síndrome de Sézary e reticulose pagetoide (GROSS et al., 2005; MILLER et al., 2013; VALLI et al., 2016). O linfoma cutâneo não epiteliotrópico pode ser oriundo de linfócitos T, de linfócitos B ou de células nulas (células *natural killer* [NK]), contudo o epiteliotropismo é ausente, existindo apenas envolvimento da derme e/ou do tecido subcutâneo (GROSS et al., 2005; MILLER et al., 2013; VALLI et al., 2016). A apresentação clínica dessa forma de linfoma cutâneo é bastante diversa e inclui, desde pequenas pápulas até grandes massas ulceradas, que microscopicamente correspondem a uma ampla variedade de subtipos histológicos, sendo o linfoma anaplásico de grandes células T, o linfoma de células T periféricas inespecífico e o linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea, os mais comumente descritos na pele de cães (GROSS et al., 2005; MILLER et al., 2013; VALLI et al., 2017).

Fundamentando-se na literatura veterinária, nota-se que as apresentações clinicopatológicas do linfoma cutâneo epiteliotrópico já são bem estabelecidas para cães, em especial, no que se refere à morfologia e ao padrão de distribuição da população neoplásica, existindo certa correlação entre a histopatologia e o aspecto macroscópico das lesões (FONTAINE et al., 2010; GROSS et al., 2005; MILLER et al., 2013; VALLI et al., 2017). Entretanto, quanto ao linfoma cutâneo não epiteliotrópico, apesar de ser reconhecido, ele parece ser menos caracterizado, pois representa um grupo heterogêneo de apresentações clínicas, igualmente diversas à histopatologia, mas ainda não correlatas e que aparentemente podem mimetizar diferentes tumores de pele (GROSS et al., 2005; MILLER et al., 2013; MOORE et al., 2013; VALLI et al., 2016). Assim sendo, essa forma de câncer pode, às vezes, configurar um desafio diagnóstico ao médico veterinário patologista. À vista disso, o objetivo principal deste estudo é tentar estabelecer se há correlação entre a apresentação macroscópica

e os subtipos histológicos de linfoma cutâneo não epiteliotrópico na população de cães avaliada. Adicionalmente, pretende-se determinar a prevalência de cada tipo e subtipo histológico de linfoma cutâneo canino, e ainda, descrever as características epidemiológicas e anatomopatológicas de todos os casos. Com isso, espera-se fornecer informações acerca dessa condição em cães, de maneira a auxiliar médicos veterinários patologistas em suas rotinas diagnósticas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CLASSIFICAÇÃO DO LINFOMA EM CÃES

O linfoma pode ser classificado segundo a localização anatômica (COUTO, 2015; FIGHERA & GRAÇA, 2016; VAIL et al., 2013), o estadiamento clínico (VAIL et al., 2013), o fenótipo microscópico (histopatológico ou citopatológico) (CARTER et al., 1986; MESSICK & MAYS, 2000; PONCE et al., 2010; VALLI et al., 2016; VEZZALI et al., 2009) e o imunofenótipo (VALLI et al. 2002, VALLI et al., 2016). A classificação anatômica é a mais conhecida e utilizada em medicina veterinária, pois os sinais clínicos refletem a localização do tumor, permitindo relacioná-los diretamente às disfunções específicas de cada órgão afetado (COUTO, 2015; FIGHERA & GRAÇA, 2016; VAIL et al., 2013).

Apesar da classificação anatômica ser a mais conhecida e utilizada em medicina veterinária, existe certa variação quanto às formas anatômicas adotadas (COUTO, 2015; FRY & MCGAVIN, 2012; FIGHERA & GRAÇA, 2016; VAIL et al., 2013; VALLI et al., 2016). A maioria dos autores, reconhece quatro apresentações para cães, incluindo multicêntrica, alimentar, mediastínica (tímica) e extranodal (COUTO, 2015; FRY & MCGAVIN, 2012; FIGHERA & GRAÇA, 2016; VALLI et al., 2016). Fighera & Graça (2016) e Jain (1986) incluem ainda a apresentação leucêmica, não como uma forma anatômica, mas como o estágio final do linfoma de qualquer uma das formas anatômicas. Primeiramente ocorre a colonização da medula óssea por linfócitos neoplásicos, liberados a partir dos órgãos afetados, dando origem ao linfoma medular; a partir da medula linfomatosa, linfócitos neoplásicos podem ganhar a circulação, tal fenômeno é descrito como linfoma leucêmico, leucemia das células do linfoma, linfoma em fase leucêmica ou leucemização do linfoma e difere essencialmente de uma leucemia linfoide verdadeira por não ter se originado, inicialmente da medula óssea (FIGHERA & GRAÇA, 2016). Outros autores, utilizam a classificação empregada pela maioria, ou seja, as formas multicêntrica, alimentar, mediastínica (tímica) e extranodal, fazendo uma pequena modificação ao incluir a apresentação cutânea de linfoma como uma categoria, além da forma extranodal (VAIL et al., 2013).

O linfoma de cães apresenta similaridades ao linfoma humano, referentes à morfologia, comportamento biológico e resposta à terapia (VALLI et al., 2002; VALLI et al., 2016). Por esse motivo, classificações histológicas do linfoma humano têm sido adaptadas para o linfoma em animais (CARTER et al., 1986; MESSICK & MAYS, 2000; PONCE et al., 2010; VEZZALI et al., 2009), dentre elas destacam-se a de Rappaport (RAPPAPORT et al.,

1956), a de Lukes-Collins (LUKES & COLLINS, 1974), o sistema Kiel (LENNERT et al., 1975), a *Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphomas for Clinical Usage* (WF) (ROSENBERG et al., 1982) e a *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms* (REAL) (HARRIS et al., 1994). Contudo, atualmente a classificação microscópica mais utilizada e reconhecida, em especial por patologistas, tanto humanos como veterinários, é a classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que tem como base as normas do sistema REAL (SWERDLOW et al., 2017; VALLI et al., 2016). Essa classificação divide os linfomas em entidades clínicas agrupadas de acordo com as manifestações clinicopatológicas e com a origem dos linfócitos neoplásicos (SWERDLOW et al., 2017; VALLI et al., 2002; VALLI et al., 2016). Em adição, patologistas veterinários utilizam uma modificação da WF como suporte inicial junto à classificação da OMS/REAL (FIGHERA & GRAÇA, 2016; MESSICK & MAYS, 2000; ROSENBERG et al., 1982).

2.2 ARTIGO 1 – ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS DO LINFOMA CUTÂNEO EM CÃES – REVISÃO

Renata Dalcol Mazaro, Rafael Almeida Fighera, Douglas Miotto Lorenzetti, Bruno Cogliati,
Suzana Martins Gomes Leite & Marco Aurélio Avendano Motta

(Trabalho publicado na revista Clínica Veterinária, Ano XXV, n. 149, p. 56-76, 2020)

Aspectos anatomopatológicos do linfoma cutâneo em cães – revisão
Anatomopathological aspects of cutaneous lymphoma in dogs – review
Características histopatológicas del linfoma cutáneo en perros – revisión

Renata Dalcol Mazaro¹, Rafael Almeida Figuera², Douglas Miotto Lorenzetti³, Bruno Cogliati⁴, Suzana Martins Gomes Leite⁵, Marco Aurélio Avendano Motta⁶

¹Médica Veterinária, Mestre em Patologia e Patologia Clínica Veterinária, Aluna de Doutorado – Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Av. Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS, 97105-900, Brasil. E-mail: renatamazaro92@gmail.com.

²Médico Veterinário, Mestre e Doutor em Patologia Veterinária, Professor Associado do Departamento de Patologia – UFSM. Av. Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS, 97105-900, Brasil. E-mail: anemiaveterinaria@yahoo.com.br.

³Médico Veterinário, Aluno de Mestrado – UFSM. Av. Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS, 97105-900, Brasil. E-mail: douglas.lorenzetti@gmail.com.

⁴Médico Veterinário, Doutor em Patologia Experimental e Comparada, Pós-Doutor, Professor do Departamento de Patologia – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade de São Paulo (USP). Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva 87, Cidade Universitária, Butantã, São Paulo, SP, 05508-270, Brasil. E-mail: bcogliati@usp.br.

⁵Médica Veterinária autônoma. Voluntários da Pátria 389, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, 22270-005, Brasil. E-mail: suvetleite@gmail.com.

⁶Médico Veterinário autônomo. Gonçalves Chaves 4806, Areal, Pelotas, RS, 96015-560, Brasil. E-mail: maamotta@hotmail.com.

Resumo: O linfoma é um dos tipos de câncer mais prevalentes em cães, no entanto, é incomum na pele. Quando se origina na pele, tem sido observado sob vários aspectos macroscópicos, de lesões superficiais eritematosas e esfoliativas a tumores. Histologicamente, os linfomas cutâneos são subdivididos em epiteliotrópicos e não epiteliotrópicos. Os linfomas epiteliotrópicos geralmente são vistos como micose fungoide e, mais raramente, como reticulose pagetoide ou síndrome de Sézary. Os linfomas não epiteliotrópicos incluem: linfoma anaplásico de grandes células T, linfoma de células T periféricas inespecífico, granulomatose linfomatoide, linfoma intravascular e linfoma de células T semelhante a paniculite subcutânea. Esta revisão de literatura apresenta os aspectos macroscópicos e histopatológicos dos linfomas cutâneos caninos.

Unitermos: canino, dermatopatologia, tumores de pele, câncer de pele, linfossarcoma.

Abstract: Lymphoma is one of the most prevalent forms of cancers in dogs, however, it is uncommon on the skin. Cutaneous lymphoma can present as erythematous and exfoliative superficial lesions or raised masses. Histologically, cutaneous lymphomas are subdivided into epitheliotropic and non-epitheliotropic. Epitheliotropic lymphomas is mostly seen as mycosis fungoides and more rarely as pagetoid reticulosis or Sézary syndrome. Non-epitheliotropic lymphomas include anaplastic large T-cell lymphoma, unspecified peripheral T-cell lymphoma, lymphomatoid granulomatosis, intravascular lymphoma, and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. This literature review presents macroscopic and histopathological aspects of canine cutaneous lymphomas.

Keywords: canine, dermatopathology, skin tumors, skin cancer, lymphosarcoma.

Resumen: El linfoma representa uno de los tipos de cáncer más prevalentes en perros, si bien su manifestación dérmica es poco frecuente. Los linfomas de piel pueden presentarse como lesiones superficiales eritematosas y exfoliativas, o bien como tumores. Desde el punto de vista histológico pueden ser clasificados como epiteliotrópicos y no epiteliotrópicos. Los primeros suelen ser vistos como micosis fúngica y, más raro, como reticulosis pagetoide o Síndrome de Sézary. Los linfomas no epiteliotrópicos incluyen el linfoma anaplásico de células T gigantes, linfoma inespecífico de células T, granulomatosis linfomatoide, linfoma intravascular y linfoma de células T similar a paniculitis subcutânea. Esta revisión de literatura presenta aspectos macroscópicos e histopatológicos de los linfomas cutâneos del perro.

Palabras clave: canino, dermatopatología, tumores de piel, cáncer de piel, linfosarcoma.

Introdução

Em cães, a manifestação cutânea do linfoma é considerada comum na Europa, correspondendo a 11,8% de todos os casos de linfoma nessa espécie animal, e incomum nos Estados Unidos e no Brasil, representando 2% e 0,2% dos neoplasmas tegumentares de origem mesenquimal ou de todos os tumores de pele, respectivamente¹⁻⁹. O linfoma primariamente cutâneo pode ser originário de linfócitos T, linfócitos B ou células *Natural Killer* (NK)⁴⁻⁷. Representa um grupo heterogêneo de apresentações clínicas que, histologicamente, é classificado como linfoma epiteliotrópico, forma na qual os linfócitos neoplásicos têm tropismo pela epiderme e/ou pelo epitélio anaxial, ou como linfoma não epiteliotrópico, quando há apenas o envolvimento da derme e/ou do tecido subcutâneo⁵⁻⁸.

O linfoma cutâneo epiteliotrópico canino tem sua origem exclusiva em linfócitos T, existindo basicamente três apresentações clinicopatológicas já descritas em cães, que inclui micose fungoide, síndrome de Sézary e reticulose pagetoide^{4,6,8-11}. O linfoma cutâneo não epiteliotrópico pode ser originário tanto de linfócitos T como de linfócitos B, embora linfomas de células T sejam muito mais prevalentes^{4,6,10-12}. O objetivo desta revisão de literatura é demonstrar as apresentações anatomopatológicas (macroscopia e histopatologia) e as características moleculares (imunohistoquímica) dos diferentes tipos de linfoma que se originam da pele do cão.

Linfoma epiteliotrópico

Micose fungoide

Micose fungoide é a apresentação do linfoma cutâneo epiteliotrópico mais comumente observada em cães¹³⁻²¹. Essa forma de linfoma foi descrita em humanos há cerca de 200 anos como doença de Alibert ou *mycosis fungoide*, expressão utilizada para descrever uma dermatose crônica e progressiva, caracterizada pelo surgimento de lesões eritematosas e descamativas que evoluíam, em anos, para tumores no formato de cogumelos^{2,22}. Em cães, quatro diferentes formas de apresentação clínica da micose fungoide são descritas, e podem ocorrer isoladamente, sequencialmente ou concomitantemente, incluindo a forma cutânea, a forma mucocutânea, a forma ulcerativa da cavidade oral e o tumor *d'emblée*^{4,6,8-10,23}.

A apresentação mais clássica é a forma cutânea que, geralmente, progride em três estágios ou fases clínicas, com um quadro inicial eritrodérmico esfoliativo e variavelmente pruriginoso, generalizado ou multifocal na forma de manchas ou máculas, incluindo ou não hipotricose e/ou alopecia (Figura 1)^{4,6,8-10,19,21,23,24}. Essa fase inicial, conhecida como eritrodérmica, pré-micótica ou de mancha é semelhante a uma dermatose alérgica (dermatite atópica) ou parasitária (escabiose ou demodicose), com evolução lenta, entre um e dois anos, aparecendo e desaparecendo^{4,6,8-10,19,21,23,24}. Posteriormente, há evolução para pápulas, placas ou pequenos nódulos, igualmente eritematosos, alopecicos ou não, mais ou menos pruriginosos, solitários ou múltiplos, podendo ocorrer ulceração com presença de descamação e/ou formação de crostas (estágio ou fase de placa ou micótica) (Figura 2)^{4,6,8-10,19,21-25}. Grandes massas tumorais, ulceradas ou não, podem se formar a partir dessas placas ou nódulos, caracterizando a fase ou estágio tumoral (Figura 3)^{4,6,8,9,21,23}.

Na maioria das vezes, cães com a forma clássica da micose fungoide apresentam no momento do diagnóstico, simultaneamente, as fases eritrodérmica e de placa, e raramente a fase tumoral^{6,16,21,24,26-28}. As lesões cutâneas se apresentam geralmente disseminadas pelo tronco ou localizadas na cabeça, em especial no focinho, e também nos coxins digitais, particularmente nas junções com a pele hirsuta^{6,9,10,19,21,23-25,29-31}. Em casos avançados, a doença envolve os linfonodos, e raramente outros órgãos, incluindo: fígado, baço, rins, coração, pulmões, tonsilas, encéfalo, estômago e esôfago^{6,9,21,25,29,32-35}.

A forma mucocutânea se apresenta como uma lesão ulcerativa com ou sem despigmentação, principalmente da região nasolabial (Figura 4), mas também genital, anal e palpebral, lembrando leishmaniose ou uma dermatose autoimune tal como lúpus eritematoso, pênfigo vulgar ou penfigoide bolhoso^{6,9,10,15,16,19,20,21,23,24,30,36,37}. Na forma ulcerativa da mucosa oral, a gengiva, a língua e o palato podem estar ulcerados, com ou sem espessamento da mucosa^{9,13,19,24}. As formas mucocutânea e ulcerativa podem ser vistas isoladamente, mas, na maioria das vezes, ocorrem junto à forma cutânea^{6,9,19-21,23,24,30}. O tumor *d'emblée* é uma forma de apresentação do linfoma cutâneo pouco descrita em cães, caracterizada pelo surgimento repentino de uma tumoração, sem a progressão usual das fases pré-micótica ou micótica (Figura 5)^{4,6,23,38,39}. Essa forma da doença foi primeiramente descrita em humanos como uma forma da doença de Bazin².

Independentemente de sua apresentação macroscópica, histologicamente a micose fungoide é caracterizada por uma densa proliferação linfoide, em forma de banda, localizada na porção superior da derme, que obscurece a junção dermo-epidérmica, dissecando e substituindo as fibras de colágeno^{2,4-8,10,23}. Há compressão e invasão da epiderme, da bainha radicular dos folículos e das glândulas sudoríparas apócrinas e sebáceas, em padrão difuso e/ou formando pequenos agregados,

denominados microabscessos de Darier-Pautrier (Figura 6)^{2,4-8,10,23}. Em adição, pode ocorrer ulceração como consequência da compressão e/ou invasão epidérmica^{2,4-8,10,23}. O infiltrado é constituído predominantemente por linfócitos neoplásicos, com raros histiócitos, plasmócitos ou granulócitos entremeados^{2,6,19,23,40}. As células neoplásicas podem variar de pequenos a grandes linfócitos (15-20 µm de diâmetro) com citoplasma homogêneo e eosinofílico^{2,4-8,10,23}. Os núcleos são centrais, hiper cromáticos ou constituídos por cromatina frouxa, mas quanto à forma, são bastante variáveis: redondos, ovais, clivados, reniformes ou irregulares^{2,4-8,10,23}. Quando são irregulares, convolutos ou contorcidos, configuram o clássico padrão nuclear cerebriforme, o que caracteriza os linfócitos neoplásicos como “células de micose” (Figura 7)^{4,5,13,41}. Os nucléolos são normalmente únicos, pequenos, basofílicos e variavelmente notados^{4,7,13,41}. Achados secundários incluem hiperqueratose, espongiose, apoptose dos queratinócitos basais, acantose ou melanose epidérmica¹⁹.

Síndrome de Sézary

Síndrome de Sézary foi primeiramente relatada em humanos como um quadro eritrodérmico de micose fungoide, com metástase nodal e presença de linfócitos neoplásicos no sangue periférico, indicando a leucemização da micose fungoide⁴¹⁻⁴³. Na maioria dos casos, os linfócitos neoplásicos são grandes (10 µm de diâmetro), com núcleos convolutos, de padrão cerebriforme, com heterocromatina marcadamente condensada na periferia (células de Sézary)^{33,41-47}. Em alguns casos, predominam linfócitos neoplásicos pequenos (menos de 10 µm de diâmetro) e com núcleos de padrão cerebriforme (células de Lutzner), uma variante de pequenas células da síndrome de Sézary^{33,41,44,47}.

Em cães, a síndrome de Sézary é uma condição rara^{6,9,11}, existindo poucas descrições na literatura veterinária^{13,25,29,33,34,47,48}. Contudo, em todos os casos já relatados, semelhante ao que é observado para humanos, há um quadro clássico de micose fungoide, com eritrodermia e descamação generalizadas ou multifocal, pápulas, nódulos ou placas, metástase nodal e presença de linfócitos neoplásicos no sangue periférico^{13,25,29,33,34,47,48}. Em humanos, os linfonodos afetados são aqueles que drenam os locais em que há maior envolvimento cutâneo, caracterizando linfadenopatia regional, mas casos generalizados podem ser observados³⁸. Para cães, em apenas um relato os linfonodos afetados foram especificamente citados²⁵. Na literatura consultada, todos os cães afetados desenvolveram linfocitose, que variou entre 15.300 e 160.522 linfócitos/µL de sangue^{33,34,47}.

Reticulose pagetoide

Na medicina humana, a reticulose pagetoide possui duas apresentações clínicas, a forma localizada ou doença de Woringer-Kolopp, e a forma disseminada, conhecida como doença de Ketron-Goodman^{6,9,50,51}. A forma localizada foi primeiramente descrita na década de 1930, em um menino de 13 anos que apresentava uma placa eritematosa na região do antebraço, macroscopicamente semelhante à micose fungoide^{50,52}. A partir de 1973, essa condição passou a ser reconhecida como reticulose pagetoide devido à distribuição intraepidérmica das células linfoides, similar ao que é observado na doença de Paget do mamilo⁵⁰⁻⁵³. A forma disseminada da reticulose pagetoide foi inicialmente descrita em humanos, no ano de 1931, como múltiplas lesões cutâneas eritematosas, frequentemente descamativas, junto à algumas placas ou nódulos, lembrando micose fungoide^{50,54}. Apesar dessas duas apresentações clínicas distintas, histologicamente as duas condições são idênticas, no entanto, diferem quanto ao comportamento biológico, tanto em humanos como em cães^{4,6,50}. À vista disso, conforme a mais recente classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para os tumores hematopoiéticos em humanos, a expressão reticulose pagetoide tem sido aplicada apenas para a forma localizada da doença, sendo classificada como uma variante indolente e facilmente curável da micose fungoide, diferente da forma disseminada, de comportamento biológico agressivo^{50,55,56}. Para cães, até o momento, essa diferenciação não é realizada e a expressão reticulose pagetoide permanece sendo utilizada para as duas formas da doença^{4,6,9,11,19}.

Na literatura veterinária, são encontradas poucas descrições de reticulose pagetoide em cães^{5,6,9,19,57-59}. Apesar da raridade com que essa condição é relatada, as características anatomopatológicas são similares às observadas em humanos^{4,51,55,56,60,61}. Na maioria dos casos, as lesões ocorrem nas junções mucocutâneas, em especial nas junções nasolabial e palpebral, no plano nasal, na cavidade oral e nos coxins digitais, isoladamente ou concomitantemente, com padrão macroscópico bastante similar à micose fungoide^{9,13,19,57,59}. A lesão nas junções mucocutâneas e no plano nasal ocorre principalmente na forma de despigmentação, com ou sem ulceração, mas pápulas ou pequenos nódulos eritematosos e macios e, mais raramente vesículas, podem ser observados^{9,19,57,59}. Na cavidade oral, há ulceração da mucosa, particularmente da gengiva, mas

também do epitélio lingual, incluindo, em alguns casos, a presença de pápulas e/ou placas avermelhadas que, quando localizadas na superfície dorsal da língua, podem ser rugosas, branco-acinzentadas, firmes e perifericamente delimitadas por uma linha vermelha^{9,19,57}. Na pele dos coxins geralmente são notadas erosões e/ou úlceras, recobertas por crostas hemorrágicas, as quais podem se estender para a pele hirsuta adjacente^{19,57}. Placas ou nódulos cutâneos, únicos ou múltiplos, eritematosos ou queratóticos, alopecicos e frequentemente ulcerados, podem ser observados em qualquer local da superfície corporal, mas principalmente na região do tronco^{4,6,9,19}.

Apesar das diferentes formas de apresentação macroscópica, histologicamente as lesões são sempre caracterizadas por uma proliferação linfoide densamente celular, bem demarcada, não encapsulada e infiltrativa, restrita à epiderme e ao epitélio anexial ou ao epitélio oral, conforme o sítio envolvido^{4,6,9,19,57,59}. Os linfócitos neoplásicos, pelo menos nas lesões iniciais, proliferam de forma restrita ao epitélio, por entre os queratinócitos e provocam espessamento, mas sem romper a membrana basal (Figura 8)^{4,6,57,59}. Em geral, o infiltrado é suficientemente grave para romper os desmossomos existentes entre as células epiteliais e formar ninhos de linfócitos neoplásicos, separados pelos queratinócitos remanescentes, substituindo grande parte dos queratinócitos em algumas áreas^{4,6,57,59}. Os linfócitos variam de pequenos a grandes e podem ter citoplasma escasso e homogeneamente eosinofílico ou abundante e claro, dando-lhes o aspecto de "vazio citoplasmático"^{4,6,57,59}. Os linfócitos pequenos possuem núcleos redondos, ovais ou reniformes, localizados centralmente e hiper cromáticos, já os linfócitos grandes têm o núcleo formado por cromatina frouxa^{4,6,57,59}. Os nucléolos são, em sua maioria, únicos, grandes, basofílicos e conspícuos em linfócitos de volumes intermediários ou grandes, mas não podem ser observados quando os núcleos são hiper cromáticos^{4,6,57,59}. As figuras de mitose são variáveis^{19,57}. Poucos linfócitos com núcleos convolutos são observados^{6,57}. Adicionalmente, um infiltrado composto por linfócitos reativos e/ou plasmócitos e granulócitos é comumente notado circundando os vasos da derme superficial, mas também distribuídos difusamente por entre as fibras de colágeno^{4,6,57}. Com a progressão da doença, os linfócitos neoplásicos podem invadir a derme, obscurecendo a junção dermo-epidérmica e obliterar as glândulas anexas^{4,6}.

Linfoma não epiteliotrópico

Achados macroscópicos

Linfoma cutâneo não epiteliotrópico ocorre menos frequentemente em cães, quando comparado à forma epiteliotrópica, especialmente à micose fungoide^{4,6,9}. A apresentação clínica é caracterizada pela presença de pápulas, variavelmente avermelhadas ou arroxeadas, ou por nódulos (Figura 9) e placas (Figura 10), cutâneas ou subcutâneas, alopecicas e não pruriginosas, por vezes, ulceradas e crostosas^{4,6,9,12,62-69}. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas (Figura 11), com distribuição aleatória pela superfície corporal ou localizadas em uma região focalmente extensa do corpo^{9,12,62-70}. Grandes massas subcutâneas solitárias, recobertas por pele ulcerada ou não, localizadas principalmente na região do tronco, podem ser eventualmente observadas (Figura 12)^{7,71}. Um quadro eritrodérmico esfoliativo, semelhante à micose fungoide, pode ocorrer raramente, mas envolvimento das junções mucocutâneas e/ou da cavidade oral, não tem sido relatado^{9,68}.

Achados histopatológicos

A aparência histológica do linfoma cutâneo não epiteliotrópico varia consideravelmente de acordo com a morfologia das células neoplásicas e com o arranjo do tumor, o que leva a uma grande variedade de tipos e/ou subtipos histológicos, incluindo os seguintes como mais comumente descritos na pele de cães: linfoma anaplásico de grandes células T, linfoma de células T periféricas inespecífico e linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea^{2,6,7,12,68,69,71,72}. Alguns autores têm subdividido os linfomas de células T periféricas em: tipo misto linfoide e tipo misto inflamatório, sendo a diferença entre eles a ocorrência de marcado pleomorfismo e anaplasia linfoide no primeiro, e a presença de grande quantidade de células inflamatórias, principalmente neutrófilos, eosinófilos e macrófagos, ao redor de pequenos e múltiplos focos de necrose, o que dá a segunda forma citada um aspecto de dermatite nodular de origem infecciosa⁵. Quanto aos linfomas originários de linfócitos B, há relatos de granulomatose linfomatoide e outros linfomas difusos de células B, não especificamente subclassificados^{64,66,70,76,77}.

Linfoma anaplásico de grandes células T

O linfoma anaplásico de grandes células T é caracterizado por uma densa proliferação de linfócitos neoplásicos, organizados em manto ou formando áreas variavelmente nodulares e coesas, que substituem difusamente grande parte da derme, incluindo os anexos cutâneos, mas sem infiltrar o epitélio anexial ou a epiderme (Figura 13)^{7,41,75,78-80}. Extensão para o tecido subcutâneo, com

infiltração e substituição extensa da gordura subcutânea, originando grandes áreas sólidas ou circundando vasos, em um padrão angiocêntrico, pode ser notado^{7,41,75,78-80}. Em geral, os linfócitos são grandes e anaplásicos, têm citoplasma abundante, homogêneo e eosinofílico ou pálido^{7,41,75,78-80}. Os núcleos são centrais ou excêntricos e bastante pleomórficos, podem ser redondos, ovais, reniformes ou irregulares^{7,41,75,78-80}. São constituídos por cromatina frouxa, nucléolos únicos ou múltiplos, grandes, eosinofílicos ou basofílicos e conspícuos^{7,41,75,78-80}. Distribuídos aleatoriamente pela derme, e em quantidade variável, podem ser encontrados linfócitos maiores do que os demais, multilobulados, com dois ou mais núcleos, ou com núcleos únicos e excêntricos, em forma de ferradura ou reniformes, configurando “células com marca registrada” (do inglês “*hallmark cells*”) (Figura 14)^{7,41,75,78-80}. Mais raramente, em algumas células binucleadas, os núcleos são idênticos e intimamente relacionados, dispostos como “imagem em espelho”, contendo nucléolos grandes e eosinofílicos, na forma de “olhos de coruja”, lembrando as células de Reed-Sternberg, classicamente observadas no linfoma de Hodgkin^{7,41,75,78-80}. Podem ser observadas células com o núcleo rechaçado para a periferia, devido à presença de um grande vacúolo citoplasmático, caracterizando “células em anel de sinete”^{41,74,75}. Uma variante de pequenas células, representada, em sua maioria, por pequenos linfócitos neoplásicos, com núcleos redondos junto a grandes linfócitos de núcleos anaplásicos, foi raramente descrita^{41,74,75}. Todas essas variações de conformação celular, particularmente do núcleo, podem ser encontradas nos linfomas anaplásicos cutâneos, todavia menos intensas quando comparadas ao grau de anaplasia observado nos linfomas anaplásicos sistêmicos^{74,75}. Diferente do que é descrito em humanos, o linfoma anaplásico possui comportamento biológico agressivo em cães, sendo rapidamente metastático, atingindo os linfonodos regionais e evoluindo para uma doença sistêmica^{7,41,75,79,80}.

Linfoma de células T periféricas inespecífico

O linfoma de células T periféricas inespecífico cutâneo corresponde a um grupo heterogêneo de apresentações histológicas e fenotípicas de linfoma, especialmente no que se refere às características celulares, compreendendo todos aqueles linfomas que não puderam ser incluídos nas outras categorias de linfomas cutâneos originários de células T maduras, representando um diagnóstico por exclusão, frequentemente referido como “cesto de lixo” (do inglês “*waste basket*”)^{7,41,75,79,81}. Histologicamente, na maioria dos casos, há densa proliferação linfóide disposta em manto ou formando nodulações irregulares e coalescentes, se estendendo desde a derme superficial até o tecido subcutâneo ou há apenas, uma pequena população de linfócitos neoplásicos circundando vasos dérmicos e subcutâneos, em padrão angiocêntrico^{11,41,68,75}. Os linfócitos neoplásicos podem ser pequenos, de volumes intermediários ou grandes e terem citoplasma escasso ou abundante, homogêneo e eosinofílico^{11,41,68,75}. Os núcleos são, em sua maioria, centrais, variando entre redondos, ovais, endentados ou irregulares e são constituídos por cromatina densa ou esparsa, incluindo nucléolos proeminentes ou inconspícuos (Figura 15)^{11,41,68,75}. Eventualmente, discreta infiltração da epiderme ou do epitélio anexial pode ocorrer, assim como edema subepidérmico, evidenciado por um espaço claro contendo alguns linfócitos neoplásicos esparsos, ao longo da junção dermo-epidérmica⁷⁵. Apesar de pouco frequentes, invasão e proliferação vasculares podem ser vistas na derme ou no tecido subcutâneo^{41,75}. Células inflamatórias podem ser observadas entremeadas por entre os linfócitos neoplásicos, em quantidades variáveis^{11,41,75}.

Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea

O linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea é composto geralmente por uma população densamente celular, bem delimitada, organizada em grandes lóbulos separados por finos feixes de colágeno, que infiltra e substitui o tecido subcutâneo, porém preserva os espaços vazios referentes aos adipócitos, originando um padrão denominado “tipo renda”^{7,41,71,75,79}. Linfócitos neoplásicos isolados, contornando um único adipócito, na forma de uma marginação, semelhante à formação de lipocistos vistos nas paniculites granulomatosas, são um achado característico (Figura 16)^{41,71,75,79}. Por vezes, a derme profunda pode ser invadida^{41,71,75}. Os linfócitos neoplásicos são redondos ou ovais e podem variar de pequenos a grandes, mas normalmente apresentam volumes intermediários e possuem pequena ou moderada quantidade de citoplasma homogêneo e eosinofílico^{7,41,71,75,79}. Os núcleos são redondos, ovais ou endentados, localizados centralmente e constituídos por cromatina frouxa^{7,71,75}. Os nucléolos são, em sua maioria, únicos, grandes, eosinofílicos ou basofílicos e conspícuos^{7,71}. Áreas circulares e multifocais de necrose, contendo detritos celulares livres ou no interior de macrófagos, são frequentes, ao passo que necrose da gordura é eventualmente vista^{7,41,71,75}. Lesões vasculares podem ocorrer eventualmente em decorrência da invasão por linfócitos neoplásicos, com deposição de fibrina mural e/ou luminal,

resultando trombose e, conseqüentemente, necrose isquêmica^{75,79}. Células inflamatórias reativas são comuns entremeadas na população de linfócitos neoplásicos^{41,71,75,79}.

Granulomatose linfomatoide

A granulomatose linfomatoide foi primariamente descrita na década de 1970 em humanos que apresentavam lesões nodulares e granulomatosas, envolvendo predominantemente os pulmões⁸². Até essa década era denominada como granulomatose de Wegener, uma condição que até então tinha sua origem e patogênese desconhecida, mas hoje descrita como uma doença autoimune^{82,83}. Embora qualquer órgão ou tecido possa ser afetado, o pulmão é o principal sítio primário dessa forma de linfoma em cães, com algumas poucas descrições na pele^{7,66,76,77,84,85}. Quando ocorre na pele, histologicamente pode ser notada variável proliferação de células redondas, dispostas na periferia de vasos pertencentes à derme e/ou ao tecido subcutâneo, caracterizando um padrão angiocêntrico (Figura 17), mas sem tropismo pela epiderme e/ou epitélio anexial^{6,7,41,66,75-77}. As células integram uma população mista composta por pequenos linfócitos T reativos (vistos como células com citoplasma escasso, de núcleos redondos formados por cromatina densa), linfócitos B neoplásicos (geralmente vistos como células de volumes intermediários), plasmócitos e histiócitos e/ou macrófagos, com raros granulócitos^{6,7,41,66,75-77}. Os linfócitos neoplásicos têm pequena ou moderada quantidade de citoplasma homogêneo e eosinofílico^{6,7,41,66,75-77}. Os núcleos são frequentemente redondos ou ovais, localizados centralmente e formados por cromatina frouxa^{6,7,41,66,75-77}. Os nucléolos são quase sempre únicos, pequenos, basofílicos e variavelmente evidentes^{6,7,41,66,75-77}. Invasão vascular, acompanhada ou não de necrose fibrinoide, é comum de ser observada^{6,7,41,66,75-77}.

Linfoma intravascular

O linfoma intravascular foi inicialmente descrito em humanos como angioendoteliomatose proliferativa sistêmica, pois acreditava-se tratar de uma condição vascular proliferativa⁸⁶. Com o advento da imuno-histoquímica, constatou-se que essa condição era originária de linfócitos e não de células endoteliais, o que validou à época a denominação linfoma angiotrópico de grandes células e atualmente é conhecido como linfoma intravascular de grandes células, que pode ter origem em linfócitos B ou T/NK^{11,41,87}. Na maioria dos casos descritos na literatura, tanto em humanos como em cães, esse tipo de linfoma apresenta forte predileção pelo sistema nervoso central, especialmente pelo cérebro, mas pode ser observado concomitantemente em outros órgãos ou tecidos^{73,79,88-90}. Entretanto, a pele é raramente afetada, existindo poucas descrições em cães⁷²⁻⁷⁴. O diagnóstico de linfoma intravascular é estabelecido com base nos achados histopatológicos e imuno-histoquímicos, frente ao não envolvimento da medula óssea (leucemia) e do sangue periférico (leucemia ou leucemização do linfoma), bem como da inexistência de massas extravasculares primárias (linfoma multicêntrico, alimentar ou mediastínico)^{11,59,73,75,79}. Quando na pele, uma proliferação linfoide densamente celular oblitera parcial ou totalmente o lúmen dos vasos de pequeno e médio calibre, localizados na derme e no tecido subcutâneo (Figura 18), com mínimo ou nenhum envolvimento do parênquima adjacente^{11,41,72-75}. Os linfócitos neoplásicos são grandes e têm citoplasma homogêneo e eosinofílico^{11,41,72-75}. Os núcleos são redondos ou ovais, centrais e constituídos por cromatina frouxa, contendo nucléolos predominantemente únicos, basofílicos ou eosinofílicos e conspícuos^{11,41,72-75}. Áreas de necrose tecidual associadas à trombose vascular, em decorrência da obliteração por células neoplásicas, é um achado comum^{11,41,75}. Proliferação vascular (neovascularização) pode ser raramente observada⁷². Em cães, eventualmente, grandes linfócitos pleomórficos e anaplásicos compõe a população neoplásica intravascular, caracterizando uma variante anaplásica do linfoma intravascular de grandes células, comumente descrita em humanos^{41,74,79}.

Achados imuno-histoquímicos

Há alguns anos, a imuno-histoquímica tem sido aplicada como auxílio ao diagnóstico dos tumores hematopoiéticos, tanto em humanos, como em cães^{6,11,12,28,41,75,79}. Os anticorpos mais frequentemente utilizados para determinar a origem das células neoplásicas que constituem os linfomas em cães incluem CD3 para linfócitos T e CD79, CD20 ou Pax5 para linfócitos B^{6,11,91,92}. Em algumas circunstâncias, CD4 e CD8 são utilizados a fim de determinar uma origem específica para os linfócitos neoplásicos T, caracterizando-os, respectivamente, como linfócitos *helper* ou linfócitos citotóxicos^{4,11,13,41}. Porém, esses anticorpos não estão comercialmente disponíveis para uso em tecidos formolizados e embebidos em parafina⁹³. Recentemente, anticorpos específicos para os receptores de células T (TCRs), têm sido utilizados nos linfomas cutâneos epiteliotrópicos caninos, com o propósito de determinar a imunoexpressão do TCR pelos linfócitos neoplásicos (TCR $\alpha\beta$ ou TCR $\gamma\delta$), considerando a correlação existente entre tais receptores e o comportamento biológico do linfoma¹⁷.

A apresentação clínica e os achados morfológicos do linfoma cutâneo epiteliotrópico de cães são muito similares à doença equivalente em humanos, da mesma maneira, todos os casos são positivos para CD3^{11,19,41,75,79}. Entretanto, há uma diferença fenotípica diretamente relacionada ao prognóstico, ou seja, 80% dos casos de linfoma cutâneo epiteliotrópico canino são CD8⁺, fenótipo associado a comportamento biológico agressivo e rapidamente metastático, com posterior envolvimento sistêmico^{13,17}. Diferentemente, em humanos, a micose fungoide é um distúrbio originário de linfócitos T CD4⁺, fenótipo associado a comportamento biológico relativamente indolente, que sob tratamento, cursa com sobrevida semelhante à de um indivíduo hígido⁴¹. Algo similar ocorre em relação à imunoexpressão do TCR, pois em cerca de 15% dos casos de micose fungoide humana, há imunoexpressão do TCR $\gamma\delta$, resultando redução significativa do tempo de sobrevida dos pacientes, ao passo que, esse imunofenótipo é observado em 60% dos casos de linfoma cutâneo epiteliotrópico em cães, sugerindo prognóstico desfavorável^{17,41,94}.

Outro anticorpo utilizado é o Ki-67, mas como indicador do índice de proliferação celular^{19,91}. Em medicina humana, o índice de proliferação celular, indicado pelo percentual de células imunomarcadas para o Ki-67, tem sido correlacionado com o grau de malignidade do linfoma^{75,79}. E para alguns autores, constitui um marcador prognóstico igualmente útil em cães⁹¹. Contudo, um estudo imunofenotípico realizado com 30 casos de linfoma cutâneo epiteliotrópico canino concluiu que o índice de proliferação celular não possui valor preditivo quanto à intensidade clínica e tempo de sobrevida dos pacientes¹⁹. Os linfomas cutâneos não epiteliotrópicos são originários, em sua maioria, de linfócitos T (CD3⁺), existindo raras descrições com origem em linfócitos B (CD79⁺, CD20⁺ ou Pax5⁺), além da granulomatose linfomatoide^{4,7,12,64,68,70}. Quanto ao imunofenótipo T, são basicamente CD8⁺ ou CD4⁺ e CD8⁻, e raramente CD4⁺^{4,13,68}. O padrão de imunomarcagem dos linfócitos neoplásicos para CD3, tanto em linfomas epiteliotrópicos como em linfomas não epiteliotrópicos, pode ser observado nas figuras 19 e 20, respectivamente.

Considerações finais

Linfomas são um dos tipos de tumor mais comuns em cães, entretanto, a grande maioria dos pacientes afetados não apresenta manifestação cutânea^{2,6-11}. Quando afetam a pele, linfomas ocorrem de várias formas, que variam desde o aparecimento de nódulos, placas ou massas até a ocorrência de uma dermatose esfoliativa, eritematosa e pruriginosa muito semelhante a várias dermatites^{2,6-11}.

Referências

- 1-PONCE, F.; MARCHAL, T.; MAGNOL, J.P.; TURINELLI, V.; LEDIEU, D.; BONNEFONT, C.; PASTOR, M.; DELIGNETTE, M.L.; FOURNEL-FLEURY, C. A Morphological study of 608 Cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. **Veterinary Pathology**, v. 47, n. 3, p. 414-433, 2010. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300985810363902?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed>. Acesso em: 09/06/2020.
- 2-GOLDSCHMIDT, M.H.; SHOFER, F.F. Cutaneous lymphosarcoma. In: GOLDSCHMIDT, M.H.; SHOFER, F.F. **Skin Tumors of the Dog and Cat**. 1 ed. New York: Pergamon Press, 1992. p.252-264. ISBN: 0080408230.
- 3-SOUZA, T.M.; FIGHERA, R.A.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. **Ciência Rural**, v. 36, n. 2, p. 555-560, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/cr/v36n2/a30v36n2.pdf>>. Acesso em: 08/10/2020.
- 4-MOORE, P.; OLIVRY, T. Cutaneous lymphomas in companion animals. **Clinics in Dermatology**, v. 12, n. 4, p. 499-505, 1994. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0738081X9490216X?via%3Dihub>>. Acesso em: 09/06/2020.
- 5-VALLI, V.E.O.; JACOBS, R.M.; PARODI, A.L.; VERNAU, W.; MOORE, P.F. **World Health Organization International Histological Classification of Hematopoietic Tumors of Domestic Animals**. V.8, Second Series. Washington: Armed Forces Institute of Pathology American Registry of Pathology, 2002. 190p. ISBN: 1881041751.
- 6-GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J.; AFFOLTER, V.K. Part II: mesenchymal neoplasms and other tumors: lymphocytic tumors. In: GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J.; AFFOLTER, V.K. **Skin Diseases of the Dog and Cat – Clinical and Histopathologic Diagnosis**. 2nd. Iowa: Blackwell Science, 2005, p.866-893. ISBN: 0-632-06452-8.
- 7-VALLI, V.E.; KIUPEL, M.; BIENZLE, D.; WOOD, R.D. Hematopoietic system. In: MAXIE, M.G. **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. Vol.3. 6th. Missouri: Elsevier, 2016, p.102-268. ISBN: 978-0-7020-5322-1.

- 8-HENDRICK, M.J. Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 5th. Iowa: John Wiley & Sons, 2017, p.142-175. ISBN: 9780813821795.
- 9-MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E.; CAMPBELL, K.L. Neoplastic and Non-Neoplastic Tumors. In: MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E.; CAMPBELL, K.L. **Muller & Kirk's Small Animal Dermatology**. 7th. Missouri: Elsevier, 2013, p.774-843. ISBN: 978-1-4160-0028-0.
- 10-MAULDIN, E.A.; PETERS-KENNEDY, J. Integumentary System. In: MAXIE, M.G. **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. Vol.1. 6th. Missouri: Elsevier, 2016, p.509-736. ISBN 978-0-7020-5317-7.
- 11-VALLI, V.E.; BIENZLE, D.; MEUTEN, D.J.; LINDER, K.E. Tumors of the Hemolymphatic System. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 5th. Iowa: John Wiley & Sons, 2017, p.203-321. ISBN: 9780813821795.
- 12-DAY, M.J. Immunophenotypic characterization of cutaneous lymphoid neoplasia in the dog and cat. **Journal of Comparative Pathology**, v. 112, n. 1, p. 79-96, 1995. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002199750580091X?via%3Dihub>>. Acesso em: 09/06/2020.
- 13-MOORE, P.F.; OLIVRY, T.; NAYDAN, D. Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8+ T cells. **The American Journal of Pathology**, v. 144, n. 2, p. 421-429, 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1887150/>>. Acesso em: 09/06/2020.
- 14-BOUCHARD, H. Epitheliotropic lymphoma in a dog. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 41, n. 8, p. 628-630, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1476240/>>. Acesso em: 09/06/2020.
- 15-DONALDSON, D.; DAY, M.J. Epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) presenting as blepharoconjunctivitis in an Irish setter. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, n. 7, p. 317-320, 2000. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03209.x>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 16-BHANG, D.H.; CHOI, U.S.; KIM, M.K.; CHOI, E.H.; KANG, M.S.; HWANG, C.Y.; KIM, D.Y.; YOUN, H.Y.; LEE, C.W. Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. **Journal of Veterinary Science**, v. 7, n. 1, p. 97-99, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3242097/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 17-MOORE, P.F.; AFFOLTER, V.K.; GRAHAM, P.S.; HIRT, B. Canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: an investigation of T-cell receptor immunophenotype, lesion topography and molecular clonality. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 5-6, p. 569-576, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20178496/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 18-CHAUBERT, P.; CHAUBERT, A.S.B.; SATTLER, U.; FORSTER, U.; BORNAND, V.; SUTER, M.; WELLE, M. Improved polymerase chain reaction-based method to detect early stage epitheliotropic T-cell lymphoma (mycosis fungoides) in formalin-fixed, paraffin-embedded skin biopsy specimens of the dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 22, n. 1, p. 20-29, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20093678/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 19-FONTAINE, J.; HEIMANN, M.; DAY, M.J. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 7, n. 1: 1-14, 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1476-5829.2008.00176.x>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 20-MINESHIGE, T.; KAWARAI, S.; YAUCHI, T.; SEGAWA, K.; NEO, S.; SUGAHARA, G.; KAMIIE, J.; HISASUE, M.; SHIROTA, K. Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma with systemic dissemination in a dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 28, n. 3, p. 327-331, 2016. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1040638716637642?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>. Acesso em: 10/06/2020.
- 21-CHAN, C.M.; FRIMBERGER, A.E.; MOORE, A.S. Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 148 cases (2003–2015). **Veterinary Dermatology**, v. 29, n. 2, p. 154-159, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983988/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 22-ABEL, E.A.; WOOD, G.S.; HOPPE, R.T. Mycosis fungoides: clinical and histologic features, staging, evaluation, and approach to treatment. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 43, n. 2, p. 93-115, 1993. Disponível em: <<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/canjclin.43.2.93?sid=nlm%3Apubmed>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 23-MOULTON, J.E.; HARVEY, J.W. 1990. Tumors of the Lymphoid and Hematopoietic Tissues. In: MOULTON, J.E. **Tumors in Domestic Animals**. 3th. California: University of California Press, 1990, p. 774-843. ISBN: 978-0520058187.

- 24-CHOUERI, R.; ALBANESE, F.; CORAZZA, M.; SCARAMPELLA, F.; GALEOTTI, F.; LEONE, F.; FABBRINI, F.; ORDEIX, L.; TIEGHI, C.; ABRAMO, F. Linfoma cutâneo epiteliotropo: aspectos clínico-patológicos in 20 cães. **Veterinaria**, v. 24, n. 2, p. 35-45, 2010. Disponível em: <https://veterinaria.scivac.org/component/k2/veterinaria/download/586_6cf244685a1b8064bad711913dd04104.html>. Acesso em: 10/06/2020.
- 25-RODIGHERI, S.M.; FARIAS, M.R.; WERNER, J.; MACEDO, T.R.; OSTROWSKI, M.A.B. Síndrome de Sézary em cadela. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 5, p. 1330-1332, 2007. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352007000500036>. Acesso em: 10/06/2020.
- 26-KELLY, D.F.; HALLIWELL, R.E.W.; SCHWARTZMAN, R.M. Generalized cutaneous eruption in a dog, with histological similarity to human mycosis fungoides. **British Journal of Dermatology**, v. 86, n. 2, p. 164-171, 1972. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.1972.tb16081.x?sid=nlm%3Apubmed>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 27-FIVENSON, D.P.; BECK, E.R.; DUNSTAN, R.W.; NICKOLOF, B.J.; MOORE, P.F. Dermal dendrocytes and T-cells in canine mycosis fungoides. **Cancer**, v. 70, n. 8, p. 2092-2098, 1992. Disponível em: < <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142%2819921015%2970%3A8%3C2091%3A%3AAID-CNCR2820700814%3E3.0.CO%3B2-2>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 28-RISBON, R.E.; LORIMIER, L.P.; SKORUPSKI, K.; BURGESS, K.E.; BERGMAN, P.J.; CARRERAS, J.; HAHN, K.; LEBLANC, A.; TUREK, M.; IMPELLIZERI, J.; FRED, III R.; WOJCIESZYN, J.W.; DROBATZ, K.; CLIFFORD, C.A. Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999-2004). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 6, p. 1389-1397, 2006. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1939-1676.2006.tb00756.x>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 29-FOSTER, A.P.; EVANS, E.; KERLIN, R.L.; VAIL, D.M. Cutaneous T-cell lymphoma With Sezary syndrome in a dog. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 26, n. 4, p. 188-192, 1997. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12658584/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 30-FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M.; BARROS C.S.L. Linfossarcoma em cães. **Ciência Rural**, v. 32, n. 5, p. 895-899, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/cr/v32n5/11884.pdf?origin=publication_detail>. Acesso em: 10/06/2020.
- 31-CHIMURA, N.; IIO, A.; OZAKI, E.; MORI, T.; ITO, Y.; MURAYAMA, N.; NAGATA, M.; IDE, K.; NISHIFUJI, K.; KAMISHINA, H.; MAEDA, S. Transcription profile of chemokine receptors, cytokines and cytotoxic markers in peripheral blood of dogs with epitheliotropic cutaneous lymphoma. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 6, p. 628-632, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118305/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 32-MCKEEVER, P.J.; GRINDEM, C.B.; STEVENS, J.B.; OSBORNE, C.A. Canine cutaneous lymphoma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 180, n. 5, p. 531-536, 1982. Disponível em: < <https://europemc.org/article/med/7061338>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 33-THRALL, M.A.; MACY, D.W.; SNYDER, S.P.; HALL, R.L. Cutaneous lymphosarcoma and leukemia in a dog resembling Sezary syndrome in man. **Veterinary Pathology**, v. 21, n. 2, p. 182-186, 1984. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/030098588402100209>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 34-GHERNATI, I.; AUGER, C.; CHABANNE, L.; CORBIN, A.; BONNEFONT, C.; MAGNOL, J.P.; FOURNEL, C.; RIVOIRE, A.; MONIER, J.C.; RIGAL, D. Characterization of a canine long-term T cell line (DLC 01) established from a dog with Sézary syndrome and producing retroviral particles. **Leukemia**, v. 13, n. 8, p. 1281-1290, 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10450758/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 35-CZASCH, S.; RISSE, K.; BAUMGÄRTNER, W. Central nervous system metastasis of a cutaneous epitheliotropic lymphosarcoma in a dog. **Journal of Comparative Pathology**, v. 123, n. 1, p. 59-63, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10906257/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 36-DOE, R.; ZACKHEIM, H.S.; HILL, J.R. Canine epidermotropic cutaneous lymphoma. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 10, n. 1, p. 80-86, 1988. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3177825/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 37-HALL J. Diagnostic Dermatology. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 45, n. 12, p. 1040-1043, 2004. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15646856/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 38-WOOD, G.S. Benign and Malignant Cutaneous Lymphoproliferative Disorders. In: KNOWLES, D.M. **Neoplastic Hematopathology**. Maryland: Williams & Wilkins, 1992, p. 917-952.

- 39-VORA, R.; MUBASHIR, S.; TALAVIA, P.; ANJANEYAN, G. Mycosis fungoides: tumeur d'emblée. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 3, n. 2, p. 122-124, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23130286/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 40-VALLI, V.E. T-cell and NK-cell neoplasms. In: VALLI, V.E. **Veterinary Comparative Hematopathology**. Iowa: Blackwell Publishing Ltd, 2007, p.275-365. ISBN-13: 978-0-8138-0924-3.
- 41-SWERDLOW, S.H.; CAMPO, E.; HARRIS, N.L.; JAFFE, E.S.; PILERI, S.A.; STEIN, H.; THIELE, J.; ARBER, D.A.; HASSERJIAN, R.P.; LE BEAU, M.M.; ORAZI, A.; SIEBERT, R. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues-Revised**. 4th. Lyon: International Agency for Research of Cancer (IARC), Lyon, France, 2017. 588p. ISBN 978-92-832-4494-3.
- 42-SEZARY, A.; BOUVRAIN, Y. Erythrodermie avec presence de cellules monstrueses dans le derme et dans le sang circulant. **Bulletin de la Societe Française de Dermatologie et de Syphiligraphie**, v. 45, p. 254-260, 1938.
- 43-WILLEMZE, R.; HODAK, E.; ZINZANI, P.L.; SPECHT, L.; LADETTO, M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 4, p. 30-40, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29878045/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 44-LUTZNER, M.A.; EMERIT, I.; DUREPAIRE, R.; FLANDRIN, G.; GRUPPER, CH.; PRUNIERAS, M. Cytogenetic, cytophotometric, and ultrastructural study of large cerebriform cells of the Sézary syndrome and description of a small-cell variant. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 50, n.5, p. 1145-1162, 1973. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4268230/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 45-KUZEL, T.M.; ROENIGK, H.H.JR.; ROSEN, S.T. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: a review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 9, n. 7, p. 1298-1313, 1991. Disponível em: <<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1991.9.7.1298?journalCode=jco>>. Acesso em: 13/06/2020.
- 46-OLSEN, E.A.; WHITTAKER, S.; KIM, Y.H.; DUVIC, M.; PRINCE, H.M.; LESSIN, S.R.; WOOD, G.S.; WILLEMZE, R.; DEMIERRE, M.F.; PIMPINELLI, N.; BERNENGO, M.G.; ORTIZ-ROMERO, P.L.; BAGOT, M.; ESTRACH, T.; GUITART, J.; KNOBLER, R.; SANCHES, J.A.; IWATSUKI, K.; SUGAYA, M.; DUMMER, R.; PITTELKOW, M.; HOPPE, R.; PARKER, S.; GESKIN, L.; PINTER-BROWN, L.; GIRARDI, M.; BURG, G.; RANKI, A.; VERMEER, M.; HORWITZ, S.; HEALD, P.; ROSEN, S.; CERRONI, L.; DRENO, B.; VONDERHEID, E.C. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 18, p. 2598-2607, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21576639/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 47-RUTGEN, B.C.; FLICKINGER, I.; WOLFESBERGER, B.; LITSCHAUER, B.; FUCHS-BAUMGARTINGER, A.; HAMMER, S.E.; SAALMÜLLER, A.; SCHWENDENWEIN, I. Cutaneous T-cell lymphoma – Sézary syndrome in a Boxer. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 172-178, 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vcp.12311>>. Acesso em: 13/06/2020.
- 48-DEBOER, D.J.; TURREL, J.M.; MOORE, P.F. Mycosis fungoides in a dog: demonstration of T-cell specificity and response to radiotherapy. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 26, n. 3, p. 566-572, 1990.
- 49-TRAUTINGER, F.; EDER, J.; ASSAF, C.; BAGOT, M.; COZZIO, A.; DUMMER, R.; GNIADACKI, R.; KLEMKE, C.D.; ORTIZ-ROMERO, P.L.; PAPADAVID, E.; PIMPINELLI, N.; QUAGLINO, P.; RANKI, A.; SCARISBRICK, J.; STADLER, R.; VAKEVA, L.; VERMEER, M.H.; WHITTAKER, S.; WILLEMZE, R.; KNOBLER, R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome e Update 2017. **European Journal of Cancer**, v. 77, n. 8, p. 57-74, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16574401/>>. Acesso em: 13/06/2020.
- 50-STEFFEN, C. Ketrion-Goodman disease, Woringer-Kolopp disease, and pagetoid reticulosis. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 27, n. 1, p. 68-85, 2005 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15677982/>>. Acesso em: 13/06/2020.
- 51-ALLY, M.S.; ROBSON, A. A review of the solitary cutaneous T-cell lymphomas. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 41, n. 9, p. 703-714, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24666254/>>. Acesso em: 14/06/2020.

- 52-WORINGER, F.; KOLOPP, P. Lésion érythémato-squameuse polycyclique de l'avant-bras évoluant depuis 6 an chez un garçonnet de 13 ans: histologiquement infiltrat intra-épidermique d'apparence tumorale. **Annales de Dermatologie Vénérologie**, v. 10, n. 67, p. 945-958, 1939.
- 53-BRAUN-FALCO, O.; MARGHESCU, S.; WOLFF, H.H. Pagetoide reticulose. *Morbus Woringer-Kolopp*. *Hautarzt*, v. 24, n. 1, p. 11-21, 1973. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4697319/>>. Acesso em: 13/06/2020.
- 54-KETRON, L.W.; GOODMAN, M.H. Multiple lesions of the skin apparently of epithelial clinically mycosis fungoides. *Archives of Dermatology and Syphilis*, v. 24, n. 5, p. 758-785, 1931.
- 55-HAGHIGHI, B.; SMOLLER, B.R.; LEBOIT, P.E.; WARNKE, R.A.; SANDER, C.A.; KOHLER, S. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. **Modern Pathology**, v. 13, n. 5, p. 502-510, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10824921/>>. Acesso em: 13/06/2020.
- 56-SHIOZAWA, E.; SHIOKAWA, A.; SHIBATA, M.; NAKADA, T.; YAMOCHI-ONIZUKA, T.; SAITO, B.; TAKABA, E.; IJIMA, M.; TAKIMOTO, M.; OTA, H. Autopsy case of CD4-/CD8- cutaneous T-cell lymphoma presenting disseminated pagetoid reticulosis with aggressive granulomatous invasion to the lungs and pancreas. **Pathology International**, v. 55, n. 1, p. 32-39, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15660701/>>. Acesso em: 13/06/2020.
- 57-JOHNSON, J.A.; PATTERSON, J.M. Canine epidermotropic lymphoproliferative disease resembling pagetoid reticulosis in man. **Veterinary Pathology**, v. 18, n. 4, p. 487-493, 1981. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7257090/>>. Acesso em: 13/06/2020.
- 58-POISSON, L.; OLIVRY, T.; LAGOURETTE, P. Réticulose pagetoide généralisée (forme Ketron-Goodman chez un chien). **Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie**, v. 31, n. 3, p. 219-225, 1996.
- 59-MAZARO, R.D.; LUZ, F.S.; LORENSETTI, D.M.; HARTMANN, G.; FIGHERA, R.A. Reticulose pagetoide em um cão. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, n. 3, p. 883-888, 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abmvz/v71n3/0102-0935-abmvz-71-03-883.pdf>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 60-NAKADA, T.; SUEKI, H.; IJIMA, M. Disseminated pagetoid reticulosis (Ketron-Goodman disease): six-year follow-up. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 47, n. 2, p. 183-186, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12140457/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 61-CARLESIMO, M.; TAMMARO, A.; COX, C.; MARI, E.; FIDANZA, L.; NARCISI, A.; CACCHI, C.; CAMPLONE, G. A case of Ketron-Goodman disease. **Case Reports in Dermatology**, v. 1, n. 1, p. 39-43, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895208/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 62-BAINES, S.J.; MCCORMICK, D.; MCINNES, E.; DUNN, J.K.; DOBSON, J.M.; MCCONNELL, I. Cutaneous T cell lymphoma mimicking cutaneous histiocytosis: differentiation by flow cytometry. **The Veterinary Record**, v. 147, n. 1, p. 11-16, 2000. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/12347559_Cutaneous_T_cell_lymphoma_mimicking_cutaneous_histiocytosis_Differentiation_by_flow_cytometry>. Acesso em: 10/06/2020.
- 63-CHOI, U.S.; JEONG, S.M.; KANG, M.S.; JUNG, I.S.; KIM, D.Y.; LEE, C.W. Cutaneous lymphoma in a juvenile dog. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 33, n. 1, p. 47-49, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15048628/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 64-DEBOSSCHERE, H.; DECLERCQ, J. Cutaneous nonepitheliotropic B-cell lymphoma in a Golden retriever. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, v. 77, n. 315, p. 315-318, 2008. Disponível em: <<https://vdt.ugent.be/sites/default/files/art77505.pdf>>. Acesso em 10/06/2020.
- 65-YASUNO, K.; SATO, M.; KARIYA, K.; OGIHARA, K.; SHIROTA, K. A case of canine vasotropic and vasoinvasive nonepitheliotropic lymphoma with unusual tumor cells and extensive dermal necrosis. *The Journal of Veterinary Medical Science*, v. 71, n. 1, p. 109-112, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19194086/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 66-SHIMAZAKI, T.; NAGATA, M.; GOTO-KOSHINO, Y.; TSUJIMOTO, H.; SHIROTA, K. A case of canine lymphomatoid granulomatosis with cutaneous lesions. *The Journal of Veterinary Medical Science*, v. 72, n. 8, p. 1067-1069, 2010. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/20234113>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 67-MIKKELSEN, L.H.; HOLM, F.; CLASEN-LINDE, E.; ENGRAFF, P.; HEEGAARD, S. T cell-lymphoma in the eyelid of a 9-year-old English Setter. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 60, n. 79, p. 1-5, 2018. Disponível em: <<https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13028-018-0432-2>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 68-KONDO, H.; KAGAWA, Y.; SHIROTA, K.; MOORE, P.F.; NAGATA, M. Canine non-epitheliotropic CD4-positive cutaneous T-cell lymphoma: a case report. **Veterinary Medicine and Science**, v. 5, n.

- 2, p. 206-209, 2019. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30548472/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 69-MOORE, P.F.; AFFOLTER, V.K.; KELLER, S.M. Canine inflamed nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: a diagnostic conundrum. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 1, p. 204-211, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23331699/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 70-WITT, S.; WILLEKE, K.; KÖHLER, K.; BAUER, N. Nichtepitheliotropes malignes B-Zell-Lymphom mit atypischer Spindelzellmorphologie bei einem Weimaraner. **Tierarztl PraxAusg K Kleintiere Heimtiere**, v. 46, n. 2, p. 119-125, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29727899/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 71-NOLAND, E.L.; KELLER, S.M.; KIUPEL, M. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in dogs: morphologic and immunohistochemical classification. **Veterinary Pathology**, v. 55, n. 6, p. 802-808, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071780/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 72-VANGESSEL, Y.A.; MCDONOUGH, S.P.; MCCORMICK, H.J.; SUMMERS, B.A. Cutaneous presentation of canine intravascular lymphoma (malignant angioendotheliomatosis). **Veterinary Dermatology**, v. 11, n. 4, p. 291-297, 2000. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-3164.2000.00188.x>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 73-MCDONOUGH, S.P.; VAN WINKLE, T.J.; VALENTINE, B.A.; VANGESSEL, Y.A.; SUMMERS, B.A. Clinicopathological and immunophenotypic features of canine intravascular lymphoma (malignant angioendotheliomatosis). **Journal of Comparative Pathology**, v. 126, n. 4, p. 277-288, 2002. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12056776/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 74-MAZARO, R.D. **Sítios anatômicos incomuns e apresentações anatomopatológicas pouco frequentes do linfoma em cães**. 2018.103p. Dissertação (Dissertação em Medicina Veterinária)– Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2018.
- 75-CERRONI, L. 2014. Section 1: Cutaneous NK/T-cell lymphomas, In: CERRONI, L. **Skin Lymphoma, The Illustrated Guide**. 4th. Oxford: Wiley Blackwell, 2014, p.11-184. ISBN 978-1-118-49249-9.
- 76-SMITH, K.C.; DAY, M.J.; SCHAW, S.C.; LITTLEWOOD, J.D.; JEFFERY, N.D. Canine lymphomatoid granulomatosis: an immunophenotypic analysis of three cases. **Journal of Comparative Pathology**, v. 115, n. 2, p. 129-138, 1996. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8910741/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 77-MAGI, G.E.; DIPASQUALE, S.; RENZONI, G. Cutaneous lymphomatoid granulomatosis (angiotropic lymphoma) in a dog: immunophenotyping analysis. **Veterinary Research Communications**, v. 33, n. 1, p. 145-147, 2009. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19578958/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 78-JACOBSEN E. Anaplastic large-cell lymphoma, T-/Null-cell type. **The Oncologist**, v. 11, n. 7, p. 831-840, 2006. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16880242/>>. Acesso em: 11/06/2020.
- 79-MAGRO, C.M.; CROWSON, A.N.; MIHM, JR.M.C. **The Cutaneous Lymphoid Proliferations, A Comprehensive Textbook of Lymphocytic Infiltrates of the Skin**. 2nd. New Jersey: Hoboken, 2016. 558p. ISBN: 9781118776261.
- 80-MOODLEY, N.; NOMBONA, P.; MOSAM, A.; Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. **Dermatopathology**, v. 6, n. 2, p. 163-169, 2019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6827451/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 81-RODRIGUEZ-ABREU, D.; BELISARIO FILHO, V.; ZUCCA, E. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (or not otherwise specified): a review. **Hematological Oncology**, v. 26, n. 1, p. 8-20, 2008. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18050364/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 82-LIEBOW, A.A.; CARRINGTON, C.R.B.; FRIEDMAN, P.J. Lymphomatoid granulomatosis. **Human Pathology**, v. 3, n. 4, p. 457-558, 1972. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4638966/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 83-LUTALO, P.M.K.; D'CRUZ, D.P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). **Journal of Autoimmunity**, v. 48-49, p. 94-98, 2014. Disponível em: <<https://uveitis.org/wp-content/uploads/2019/10/Diagnosis-and-classification-of-granulomatosis-with-polyangiitis.pdf>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 84-BERRY, C.R.; MOORE, P.F.; THOMAS, W.P.; SISSON, D.; KOBLIK, P.D. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis in seven dogs (1976-1987). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 4, n. 3, p. 157-166, 1990. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2366226/>>. Acesso em: 10/06/2020.

- 85-FITZGERALD, S.D.; WOLF, D.C.; CARLTON, W.W. Eight cases of canine lymphomatoid granulomatosis. **Veterinary Pathology**, v. 28, n. 3, p. 241-245, 1991. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/030098589102800308>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 86-PFLEGER, L.; TAPPEINER, J. Kenntnis der Systemisierten Endotheliomatose der cutanenblutgefasse. **Hautarzt**, v. 10, p. 359-363, 1959.
- 87-SHEIBANI, K.; BATTIFORA, H.; WINBERG, C.D.; BURKE, J.S.; BEN-EZRA, J.; ELLINGER, G.M.; QUIGLEY, N.J.; FERNANDEZ, B.B.; MORROW, D.; RAPPAPORT, H. Further evidence that "malignant angioendotheliomatosis" is an angiotropic large-cell lymphoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 15, p. 943-948, 1986. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3485768/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 88-LANE, L.V.; ALLISON, R.W.; RIZZI, T.R.; STERN, A.W.; SNIDER, T.A.; MOORE, P.F.; VERNAU, W. Canine intravascular lymphoma with overt leukemia. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 41, n. 1, p. 84-91, 2012. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22260096/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 89-ZUCKERMAN, D.; SELIEM, R.; HOCHBERG, E.P. Intravascular lymphoma: the oncologist's "great imitator". **The Oncologist**, v. 11, n. 5, p. 496-502, 2006. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/7061571_Intravascular_Lymphoma_The_Oncologist's_Great_Imitator>. Acesso em: 10/06/2020.
- 90-MACHADO, G.F.; CASTRO, M.B.; MELLO, G.D.; FERREIRA, W.L. Intravascular lymphomatosis in the central nervous system of dogs: immunohistochemical investigation in two cases. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, 4: n. 1, 47-51, 2011. Disponível em: <https://bjvp.org.br/wp-content/uploads/2015/07/DOWNLOAD-FULL-ARTICLE-09-20881_2011_3_16_8_11.pdf>. Acesso em: 10/06/2020.
- 91-MURPHY, K.M.; OLIVRY, T. Comparison of T-lymphocyte proliferation in canine epitheliotropic lymphosarcoma and benign lymphocytic dermatoses. **Veterinary Dermatology**, v. 11, n. 2, p. 99-105, 2000. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-3164.2000.00190.x>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 92-GOCKE, C.D. Immunohistology of Non-Hodgkin Lymphoma. In: DABBS, D.J. **Diagnostic Immunohistochemistry**. 2nd. Philadelphia: Elsevier, 2006, p.137-161. ISBN: 9780443066528.
- 93-RAMOS-VARA, J.A.; MILLER, M.A. Immunohistochemical detection of protein gene product 9.5 (PGP 9.5) in canine epitheliotropic T-cell lymphoma (mycosis fungoides). **Veterinary Pathology**, v. 44, n. 1, p. 74-79, 2007. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17197626/>>. Acesso em: 10/06/2020.
- 94-TORO, J.R.; LIEWEHR, D.J.; PABBY, N.; SORBARA, L.; RAFFELD, M.; STEINBERG, S.M.; JAFFE, E.S. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. **Blood**, v. 101, n. 9, p. 3407-3412, 2003. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12522013/>>. Acesso em: 10/06/2020.



Figura 1 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico (micose fungoide) em cão, macho, Dachshund, 14 anos. O padrão pré-micótico visto neste caso é caracterizado por múltiplas lesões anelares de hipotricose e descamação leve.



Figura 2 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico (micose fungoide) em cão, fêmea, Shih-Tzu, 12 anos. A fase de placa vista neste caso geralmente sucede a doença pré-micótica e se caracteriza pela presença de grande quantidade de pápulas, placas e/ou nódulos, eritematosos e coalescentes, distribuídos por toda a superfície corporal. Adicionalmente, algumas dessas lesões estão ulceradas e apresentam leve descamação.



Figura 3 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico (micose fungoide) em cão, macho, Bulldog Francês, 11 anos. A fase tumoral da doença é caracterizada pela presença de massas irregulares que se originam das placas previamente ocorrentes, como pode ser observado na cabeça deste cão. Geralmente nessa fase há linfadenomegalia periférica associada à metastatização nodal.



Figura 4 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico (micose fungoide) em cão, fêmea, Cocker Spaniel, 7 anos. A forma mucocutânea é menos comumente vista do que a forma cutânea clássica. Neste caso, o cão desenvolveu despigmentação, queilite e dermatite nasolabial, mais evidente na forma de eritema do filtro nasal.



Figura 5 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico (micose fungoide) em cão, fêmea, Husky Siberiano, 8 anos. Grande massa tumoral parcialmente ulcerada na região inguinal. Essa massa evoluiu rapidamente e não foi precedida por qualquer outra lesão, caracterizando o padrão tumoral da micose fungoide, que ocorre como um crescimento *de novo*, conhecido como tumor *d'emblée*.

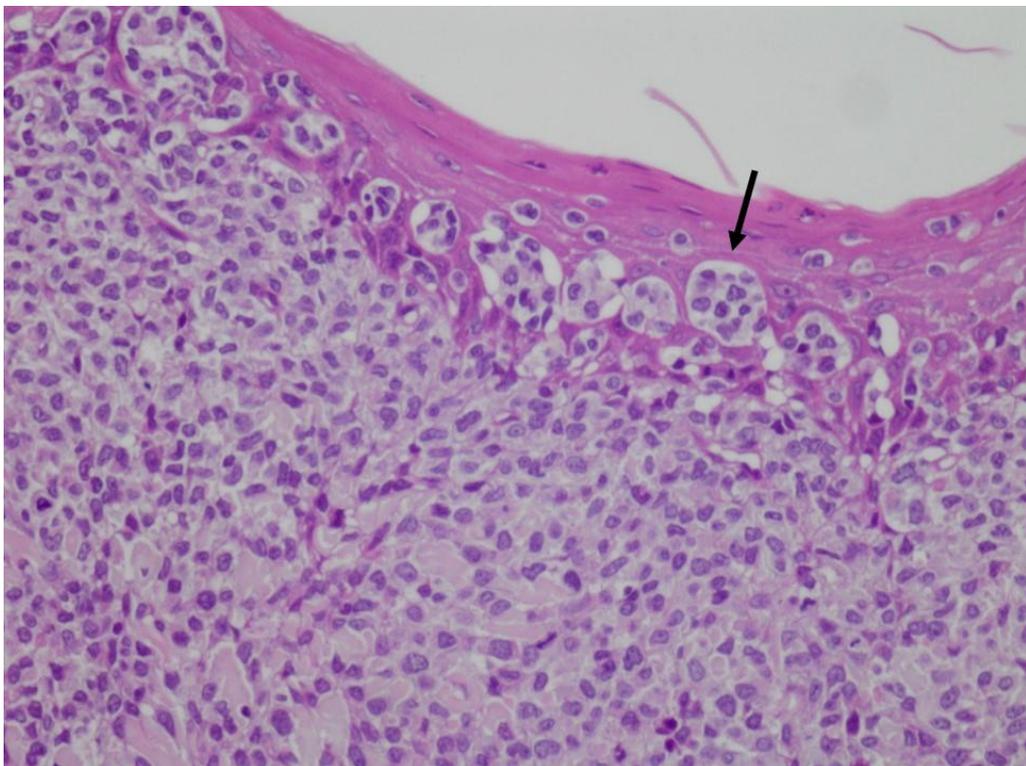


Figura 6 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico (micose fungoide) em cão. Linfócitos neoplásicos obliteram a derme superficial e infiltram a epiderme na forma de múltiplos e pequenos microabscessos de Darier-Pautrier (seta). Hematoxilina e eosina. Obj.20x.

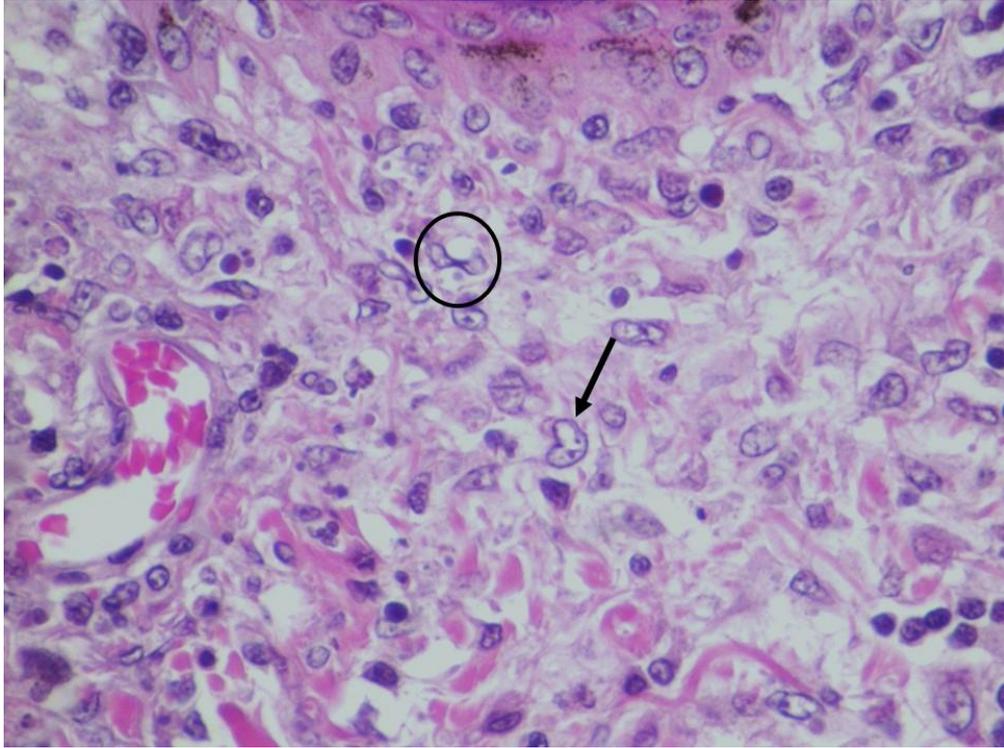


Figura 7 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico (micose fungoide) em cão. Neoplasma constituído por grandes linfócitos de citoplasma claro e núcleos reniformes (seta) ou convolutos formados por cromatina frouxa a vesicular. Quando convolutos, configuram o clássico padrão nuclear cerebriforme, o que caracteriza os linfócitos neoplásicos como “células de micose” (círculo). Hematoxilina e eosina. Obj.40x.

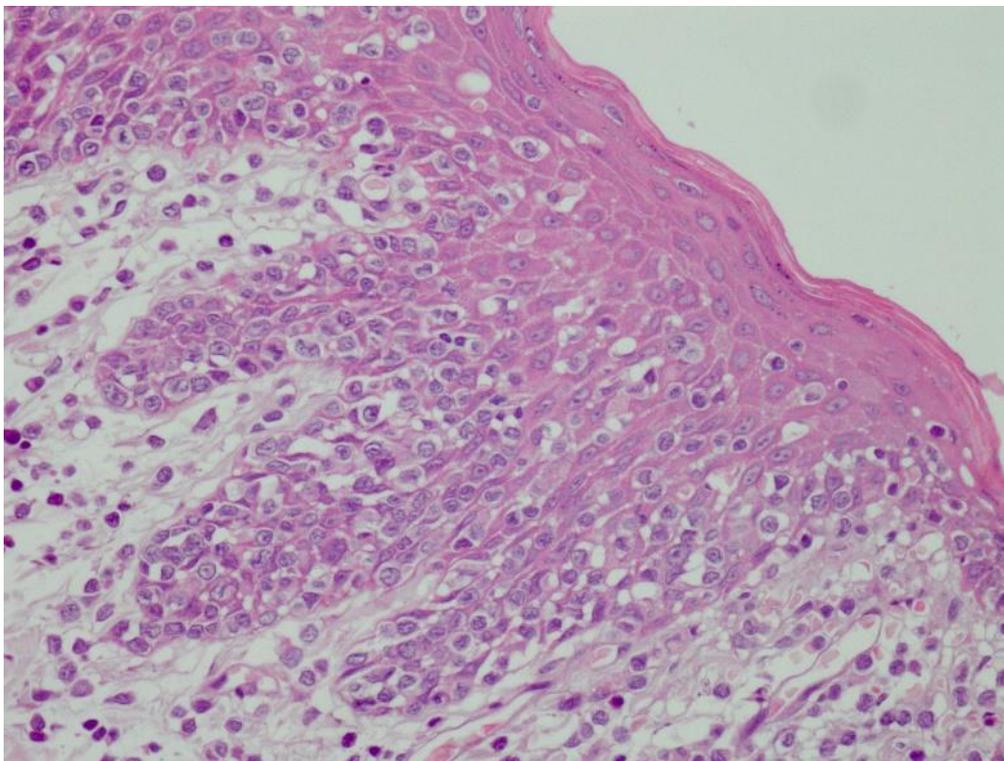


Figura 8 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico (reticulose pagetoide) em cão. Nessa forma de linfoma epiteliotrópico, os linfócitos neoplásicos são vistos quase que exclusivamente na epiderme e no epitélio folicular (não contemplado na foto). Hematoxilina e eosina. Obj.20x.



Figura 9 - Linfoma cutâneo não epiteliotrópico em cão, fêmea, Pastor Alemão, 12 anos. Note a presença de múltiplos nódulos subcutâneos envolvendo as regiões cervical e dorsal do tronco. A pele foi tricotomizada para melhor visualizar as lesões. Essa apresentação subcutânea é classicamente observada nos linfomas histologicamente classificados como linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea.



Figura 10 - Linfoma cutâneo não epiteliotrópico em cão, macho, Pastor Alemão, 16 anos. Placa cutânea ulcerada em região pré-escapular do membro torácico direito. Lesões cutâneas solitárias, sejam elas nódulos, placas ou massas, são mais frequentemente observadas nessa forma de linfoma, quando comparadas à apresentação multifocal.

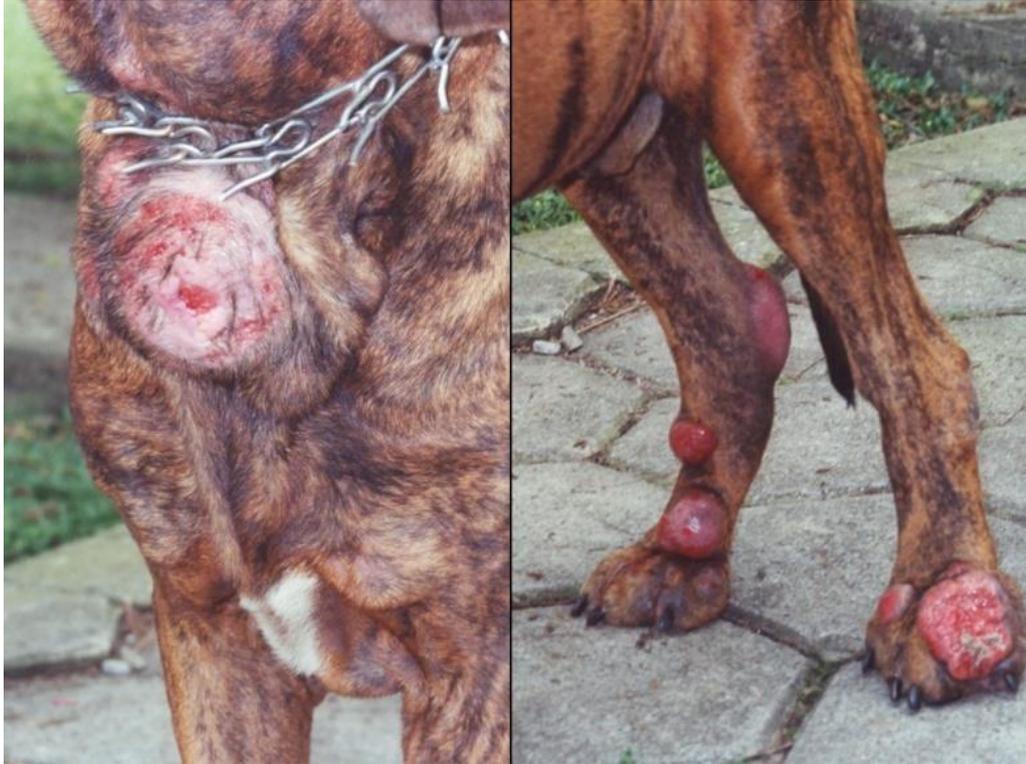


Figura 11 - Linfoma cutâneo não epiteliotrópico em cão, macho, Fila Brasileiro, 2 anos. Presença de múltiplos nódulos, placas ou massas, vermelhas e ulceradas, aleatoriamente distribuídas pelo corpo.



Figura 12 - Linfoma cutâneo não epiteliotrópico em cão, macho, SRD, 6 anos. Grande massa subcutânea na extremidade proximal do membro torácico direito com envolvimento da região torácica cranial e caudolateral do pescoço. Note a existência de múltiplos tratos drenantes. Na histologia esse caso foi diagnosticado como linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea.

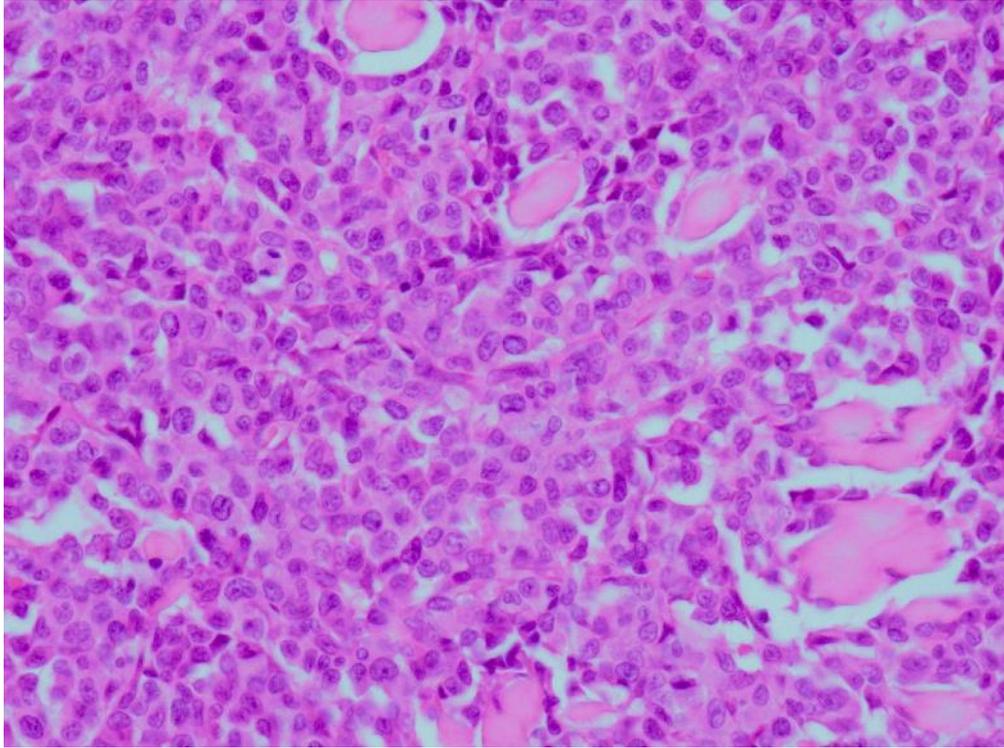


Figura 13 – Linfoma cutâneo não epiteliotrópico (anaplásico de grandes células T) em cão. A derme profunda está completamente obliterada por grandes linfócitos neoplásicos de citoplasma abundante. O estroma é escasso e nota-se algumas poucas fibras de colágeno remanescente. Hematoxilina e eosina. Obj.20x.

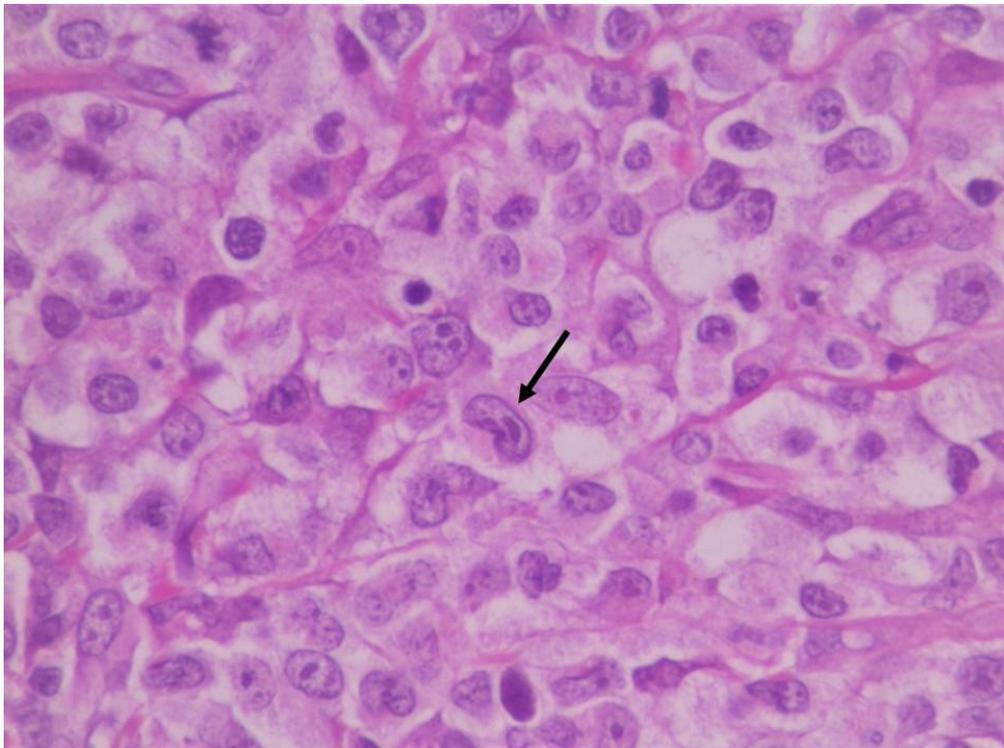


Figura 14 - Linfoma cutâneo não epiteliotrópico (anaplásico de grandes células T) em cão. No padrão de apresentação histológica mais clássico, os linfócitos neoplásicos possuem citoplasma claro e núcleos irregulares, frequentemente reniformes e formados por cromatina frouxa a vesicular ("hallmark cells" [seta]), característico desse tipo de linfoma. Hematoxilina e eosina. Obj.40x.

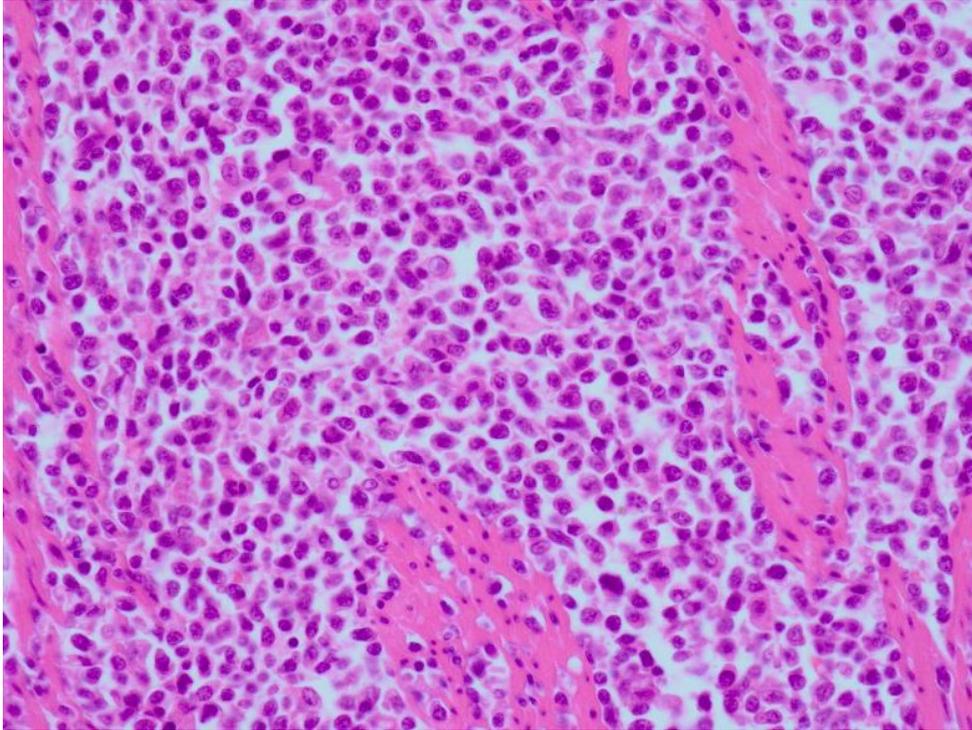


Figura 15 - Linfoma cutâneo não epiteliotrópico (de células T periféricas, inespecífico) em cão. Densa população relativamente monomórfica de linfócitos neoplásicos oblitera a derme profunda. Os linfócitos têm volume intermediário e pequena quantidade de citoplasma eosinofílico. Os núcleos são redondos ou ovais e constituídos por cromatina frouxa, porém mais densamente arranjada quando comparada ao linfoma anaplásico de grandes células T. Hematoxilina e eosina. Obj.20x.

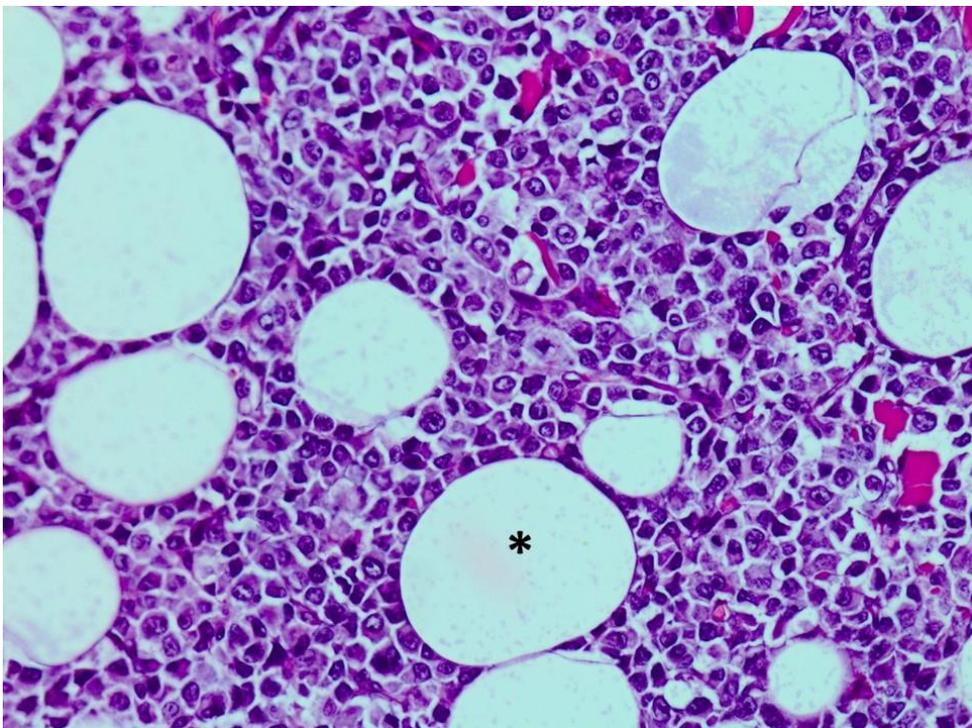


Figura 16 - Linfoma subcutâneo (de células T semelhante à paniculite subcutânea) em cão. Note que os linfócitos neoplásicos substituem difusamente o tecido subcutâneo, porém há preservação de alguns espaços vazios referentes aos adipócitos (asterisco), semelhante à formação de lipocistos vistos nas paniculites granulomatosas. Esses linfócitos neoplásicos delimitam os lipocistos. Hematoxilina e eosina. Obj.20x.

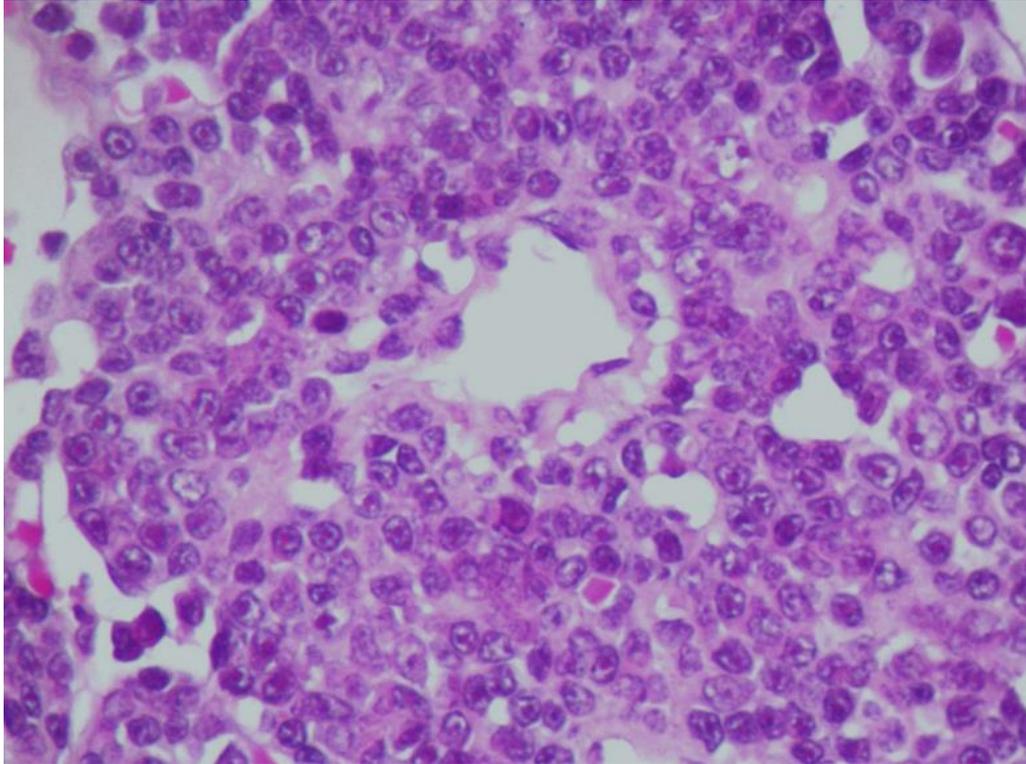


Figura 17 - Granulomatose linfomatoide cutânea em cão. Proliferação de células redondas disposta na periferia de uma vênula pós-capilar dérmica, o que caracteriza o padrão angiocêntrico dessa forma de linfoma. As células proliferadas integram uma população mista de pequenos (equivalentes às células T reativas) e grandes (equivalentes às células B neoplásicas) linfócitos, como pode ser observado nesta figura. Hematoxilina e eosina. Obj.40x.

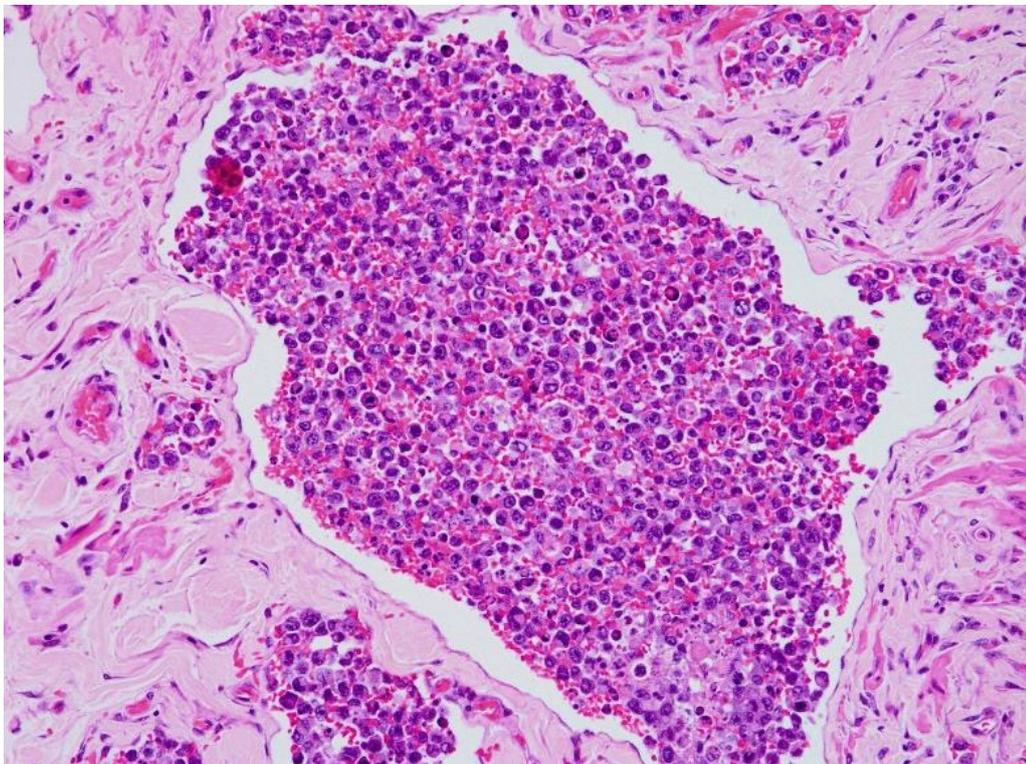


Figura 18 - Linfoma cutâneo não epiteliotrópico (intravascular de grandes células T) em cão. Note que os linfócitos neoplásicos estão completamente confinados ao lúmen vascular. Hematoxilina e eosina. Obj.10x.

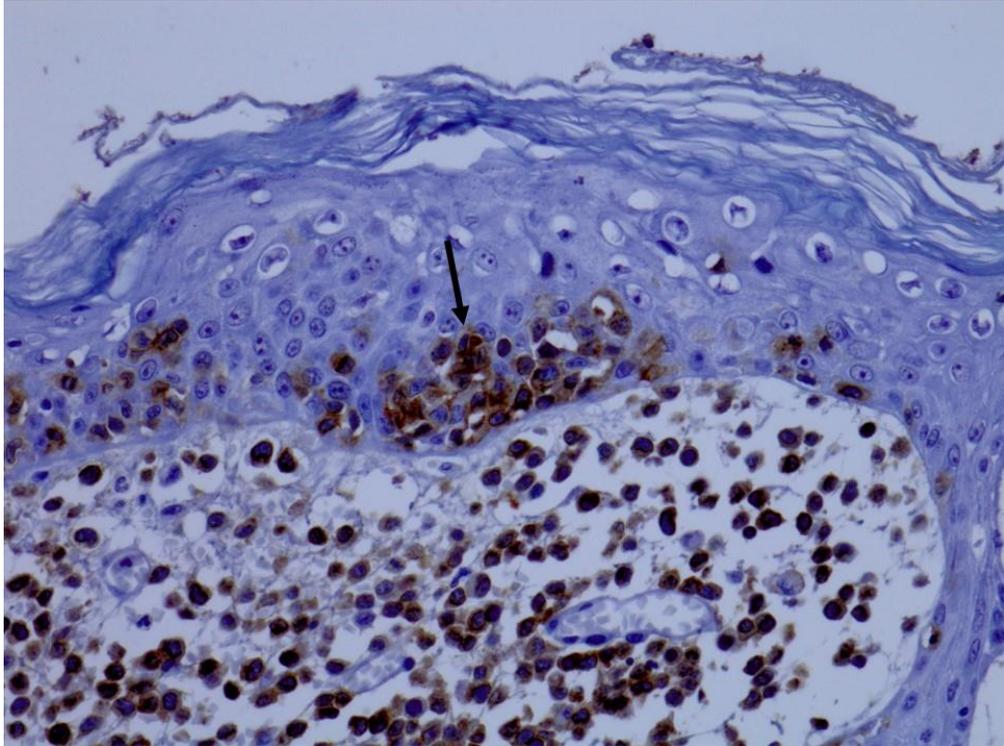


Figura 19 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico (micose fungoide) em cão. Linfócitos neoplásicos com intensa imunomarcagem para CD3, confirmando a origem das células neoplásicas em linfócitos T. Note que os linfócitos neoplásicos obliteram a derme superficial, mas também invadem a epiderme (seta), demonstrando o epiteliotropismo característico dessa forma de linfoma. Imuno-histoquímica. Obj.20x.

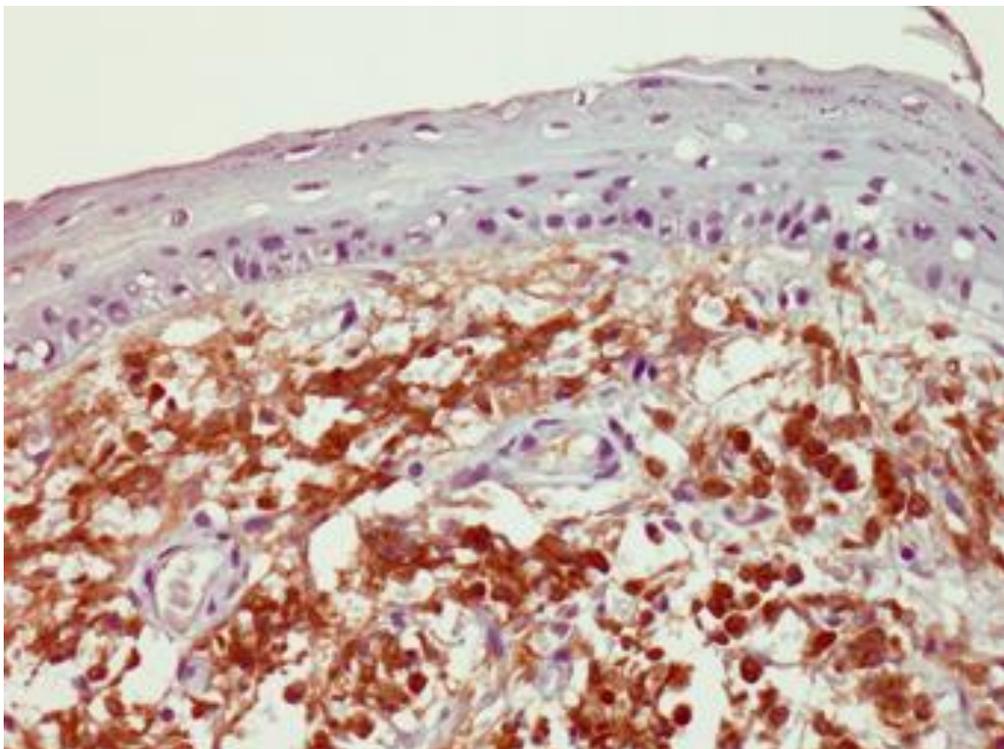


Figura 20 - Linfoma cutâneo não epiteliotrópico em cão. Linfócitos neoplásicos com intensa imunomarcagem para CD3, confirmando a origem das células neoplásicas em linfócitos T. Observe que os linfócitos neoplásicos estão localizados exclusivamente na derme, sem qualquer invasão epidérmica, uma característica clássica dessa forma de linfoma. Imuno-histoquímica. Obj.20x.

3 ARTIGO 2 – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS E IMUNOFENOTÍPICOS DOS LINFOMAS CUTÂNEOS EM CÃES

Renata D. Mazaro, Douglas M. Lorenzetti, Suzana M.G. Leite, Eduardo K. Massuda, Leonardo D. Da Costa, Rosemeri O. Vasconcelos, Antonio Flávio. M. Dantas, Luciana C. Lacerda, Tereza Cristina Da Silva, Marco Aurélio A. Motta, Bruno Cogliati & Rafael A. Fighera

(Artigo a ser submetido para a revista Pesquisa Veterinária Brasileira)

Aspectos epidemiológicos, anatomopatológicos e imunofenotípicos dos linfomas cutâneos em cães¹

Renata D. Mazaro², Douglas M. Lorenzetti², Suzana M.G. Leite³, Eduardo K. Massuda⁴, Leonardo D. Da Costa⁵, Rosemeri O. Vasconcelos⁶, Antonio Flávio M. Dantas⁷, Luciana C. Lacerda⁸, Tereza Cristina Da Silva⁹, Marco Aurélio A. Motta¹⁰, Bruno Cogliati⁹ & Rafael A. Figuera¹¹

ABSTRACT.-Mazaro R.D., Lorenzetti D.M., Leite S.M.G., Massuda E.K., Da Costa L.D., Vasconcelos R.O., Dantas A.F.M., Lacerda L.C., Da Silva T.C., Motta M.A.A., Cogliati B & Figuera R.A. 2022. [Epidemiological, anatomopathological and immunophenotypic aspects of cutaneous lymphomas in dogs.] Aspectos epidemiológicos, anatomopatológicos e imunofenotípicos dos linfomas cutâneos em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00 (0): 00-00. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima 1000, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: anemiaveterinaria@yahoo.com.br

Cutaneous lymphomas are uncommon tumors in dogs that can occur as epitheliotropic and non-epitheliotropic types. The epitheliotropic type comprises three distinct clinicopathological presentations already well established. However, the non-epitheliotropic lymphoma, despite has been recognized is poorly characterized, representing a heterogeneous group of presentations not yet correlated and that apparently can mimic different skin tumors, configuring a diagnostic challenge. Therefore, this study aimed mainly establish whether there is a correlation between the macroscopic presentation and the histological subtypes of cutaneous non-epitheliotropic lymphoma in the population of dogs under study. Additionally, aimed to determine the prevalence of each type and histological subtype of canine cutaneous lymphoma, and describe the epidemiological and anatomopathological characteristics of the cases. From a total of 38 cases of cutaneous lymphoma diagnosed in dogs, 17 (44,7%) cases were considered as epitheliotropic and 21 (55,3%) cases as non-epitheliotropic. From 17 cases of cutaneous epitheliotropic lymphoma, 13 (34,2%) were subclassified as mycosis fungoides, and four (10,5%) as pagetoid reticulosis. The cases of cutaneous non-epitheliotropic lymphoma included: anaplastic large T-cell lymphoma (ALTCL [9/21 {23,9%}]), peripheral T-cell lymphoma, unspecified (PTCL-NOS [4/21 {10,5%}]), subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL [4/21 {10,5%}]), diffuse large B-cell lymphoma – immunoblastic type (DLBCL [2/21 {5,2%}]), lymphomatoid granulomatosis (LYG [1/21 {2,6%}]), and marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) – lymphoplasmacytic variant (1/21 [2,6%]). Based on the anatomopathological findings, it was possible to infer that when faced with multiple, nodular or placoid skin lesions, predominantly on the trunk and limbs, the diagnosis is more likely to be consistent with ALTCL. Whereas, with solitary skin nodules or plaques, PTCL-NOS will be the most frequently seen histological type. When these lesions are exclusively located in the subcutaneous tissue, one should first think about SPTCL and, more rarely, DLBCL. Regarding to epitheliotropic cutaneous lymphomas, the cutaneous form of mycosis fungoides is the most commonly observed in dogs, especially in the pre-mycotic and mycotic phases. We hope that this information can assist veterinary clinicians and pathologists in their diagnostic routines, and contribute to the characterization of non-epitheliotropic cutaneous lymphomas in the canine species.

INDEX TERMS: skin lymphomas, cutaneous tumors, uncommon lymphomas, dermatopathology, dogs.

¹Recebido em

Aceito para publicação em

²Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia e Patologia Clínica Veterinária, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Avenida Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS, 97105-900, Brasil.

³Médica Veterinária autônoma, Rua Conde de Irajá 420, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, 22271-020, Brasil.

⁴Axys Análises – Diagnóstico veterinário e Consultoria Ltda., Rua Alberto Silva 332, Vila Ipiranga, Porto Alegre, RS, 91370-000, Brasil.

⁵Médico Veterinário autônomo, Rua Bolívia 575, São Pedro, Belo Horizonte, MG, 30330-360, Brasil.

⁶Laboratório de Histopatologia Veterinária (LHV), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Departamento de Patologia, Reprodução e Saúde Única, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Via de Acesso Prof. Paulo Donato s/n, Jaboticabal, SP, 14884-900, Brasil.

⁷Laboratório de Patologia Animal (LPA), Hospital Veterinário Universitário, Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Av. Universitária s/n, Santa Cecília, Patos, PB, 58708-110, Brasil.

⁸Célula – Laboratório Veterinário, Rua Castro Alves 398, Centro, Eunápolis, BA, 45820-350, Brasil.

⁹Laboratório de Patologia Morfológica e Molecular (LAPMOL), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade de São Paulo (USP), Avenida Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva 87, Cidade Universitária, Butantã, São Paulo, SP, 05508-270, Brasil.

¹⁰Centro Clínico e Cirúrgico Veterinário (CCCV), Rua Gonçalves Chaves 4806, Centro, Pelotas, RS, 96015-560, Brasil.

¹¹Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde (CCS), UFSM, Avenida Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS, 97105-900, Brasil. Autor para correspondência: anemiaveterinaria@yahoo.com.br

RESUMO.-Linfomas cutâneos são tumores incomuns em cães que podem ocorrer sob as formas epiteliotrópica e não epiteliotrópica. A forma epiteliotrópica compreende três apresentações clinicopatológicas distintas já bem estabelecidas. Contudo, a forma não epiteliotrópica, apesar de ser reconhecida, é menos caracterizada, representando um grupo heterogêneo de apresentações ainda não correlatas e que aparentemente podem mimetizar diferentes tumores de pele, configurando um desafio diagnóstico. Assim, o objetivo principal deste trabalho foi tentar estabelecer se há correlação entre a apresentação macroscópica e os subtipos histológicos de linfoma cutâneo não epiteliotrópico da população de cães em estudo. Adicionalmente, objetivou-se determinar a prevalência de cada tipo e subtipo histológico de linfoma cutâneo canino, e ainda, descrever as características epidemiológicas e anatomopatológicas dos casos. Foram incluídos 38 casos de linfomas cutâneos caninos, desses, 17 (44,7%) eram epiteliotrópicos e 21 (55,3%) eram não epiteliotrópicos. Dos 17 casos de linfomas epiteliotrópicos, 13 (34,2%) foram subclassificados como micose fungoide e quatro (10,5%) como reticulose pagetoide. Os casos de linfomas cutâneos não epiteliotrópicos foram subclassificados como: linfoma anaplásico de grandes células T (ALTCL [9/21 {23,9%}]), linfoma de células T periféricas inespecífico (PTCL-NOS [4/21 {10,5%}]), linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea (SPTCL [4/21 {10,5%}]), linfoma difuso de grandes células B – variante imunoblástica (DLBCL [2/21 {5,2%}]), granulomatose linfomatoide (LYG [1/21 {2,6%}]) e linfoma da zona marginal (MZL) do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) – variante linfoplasmocítica (1/21 [2,6%]). Com base nos achados anatomopatológicos foi possível inferir que diante da suspeita de linfoma cutâneo não epiteliotrópico em cães, ao se deparar com lesões cutâneas múltiplas, nodulares ou placoides e predominantes em tronco e membros, é mais provável que na histopatologia o diagnóstico seja consistente com ALTCL. Por outro lado, perante nódulos ou placas cutâneas solitárias, PTCL-NOS será o tipo histológico mais frequentemente visto. E quando essas lesões estiverem exclusivamente localizadas no tecido subcutâneo, deve-se primeiramente pensar em SPTCL e, mais raramente, em DLBCL. No que se refere aos linfomas cutâneos epiteliotrópicos, a forma cutânea da micose fungoide é a mais comumente observada em cães, em especial, nas fases pré-micótica e micótica. Espera-se essas informações possam auxiliar médicos veterinários clínicos e patologistas em suas rotinas diagnósticas, bem como, contribuir para a caracterização dos linfomas cutâneos não epiteliotrópicos na espécie canina.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: linfomas de pele, tumores cutâneos, linfomas incomuns, dermatopatologia, cães.

INTRODUÇÃO

O linfoma é um dos neoplasmas mais comumente observados em cães, no entanto, a apresentação primariamente cutânea é considerada incomum, perfazendo apenas 0,2% de todos os tumores de pele e 2% das neoplasias tegumentares mesenquimais diagnosticadas em cães, no Brasil e nos Estados Unidos (Goldschmidt & Schofer 1992, Souza et al. 2006). Tendo como base a literatura médica humana, o linfoma cutâneo canino é subdividido em epiteliotrópico e não epiteliotrópico (Gross et al. 2005, Miller et al. 2013, Mauldin & Peters-Kennedy 2016, Hendrick 2017). O linfoma cutâneo epiteliotrópico possui tropismo pela epiderme e/ou epitélio anexial, é exclusivamente originário de linfócitos T e compreende três apresentações clinicopatológicas distintas, incluindo micose fungoide, síndrome de Sézary e reticulose pagetoide (Gross et al. 2005, Miller et al. 2013, Valli et al. 2016). O linfoma cutâneo não epiteliotrópico pode ser oriundo de linfócitos T, de linfócitos B ou de células nulas (células *natural killer* [NK]), contudo o epiteliotropismo é ausente, existindo apenas envolvimento da derme e/ou do tecido subcutâneo (Gross et al. 2005, Miller et al. 2013, Valli et al. 2016). A apresentação clínica dessa forma de linfoma cutâneo é bastante diversa e inclui, desde pequenas pápulas até grandes massas ulceradas, que microscopicamente correspondem a uma ampla variedade de subtipos histológicos, sendo o linfoma anaplásico de grandes células T, o linfoma de células T periféricas inespecífico e o linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea, os mais comumente descritos na pele de cães (Gross et al. 2005, Miller et al. 2013, Valli et al. 2017).

Fundamentando-se na literatura veterinária, nota-se que as apresentações clinicopatológicas do linfoma cutâneo epiteliotrópico já são bem estabelecidas para cães, em especial, no que se refere à

morfologia e ao padrão de distribuição da população neoplásica, existindo certa correlação entre a histopatologia e o aspecto macroscópico das lesões (Gross et al. 2005, Fontaine et al. 2010, Miller et al. 2013, Valli et al. 2017). Entretanto, apesar do linfoma cutâneo não epiteliotrópico também ser reconhecido, a correlação clinicopatológica é menos caracterizada, pois representa um grupo heterogêneo de apresentações clínicas, igualmente diversas à histopatologia, mas ainda não correlatas e que aparentemente podem mimetizar diferentes tumores de pele (Gross et al. 2005, Miller et al. 2013, Moore et al. 2013, Valli et al. 2016). Assim sendo, essa forma de câncer pode, às vezes, configurar um desafio diagnóstico ao médico veterinário patologista. À vista disso, o objetivo principal deste artigo foi tentar estabelecer uma possível correlação entre a apresentação macroscópica e os subtipos histológicos e imunofenotípicos de linfoma cutâneo não epiteliotrópico na população de cães em estudo. Adicionalmente, objetivou-se determinar a prevalência de cada tipo e subtipo histológico de linfoma cutâneo canino, e ainda, descrever as características epidemiológicas e anatomopatológicas dos casos utilizados para esse fim. Com isso, espera-se fornecer informações acerca dessa condição em cães, de maneira a auxiliar médicos veterinários clínicos e patologistas em suas rotinas diagnósticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente, no Arquivo de Laudos do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM), foram procurados os laudos de linfoma cutâneo canino, diagnosticados entre os anos de 2000 e 2020. Foram considerados os casos de necropsia e os espécimes de biópsia. Posteriormente, foram localizados os respectivos blocos de parafina no Arquivo de Blocos do LPV-UFSM. Em razão da baixa prevalência do linfoma cutâneo em cães, quando comparado às outras formas de linfoma, no objetivo de aumentar substancialmente o número de amostras, foram contatados diferentes Laboratórios de Diagnóstico Anatomopatológico do Brasil e profissionais autônomos atuantes na área, convidando-os a participar de nosso estudo, colaborando com seus respectivos casos. Nossos colaboradores são também coautores deste trabalho e incluem: Axys Análises – Diagnóstico Veterinário e Consultoria Ltda. (Porto Alegre, RS), Laboratório de Patologia Animal (LPA) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) (Patos, PB), Laboratório de Histopatologia Veterinária (LHV) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) (Jaboticabal, SP), Célula – Laboratório Veterinário (Eunápolis, BA) e dois médicos veterinários autônomos atuantes na área, residentes no Rio de Janeiro (RJ) e em Belo Horizonte (MG). Foi realizada a análise individual dos laudos referentes a todos os casos incluídos no estudo, coletando-se as informações epidemiológicas, macroscópicas e histopatológicas. Todos os casos foram reavaliados histologicamente, através da confecção de lâminas, a partir do recorte dos tecidos embebidos em parafina e corados pela hematoxilina e eosina (HE). Quando possível, também revisados macroscopicamente por meio de fotos provenientes do Arquivo de Imagens do LPV-UFSM e dos profissionais colaboradores. O diagnóstico definitivo dos casos de linfoma cutâneo canino foi realizado com base nos critérios histológicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a classificação dos tumores hematopoiéticos em humanos (Swerdlow et al. 2017), e para a classificação dos tumores hematopoiéticos em animais domésticos publicada pelo *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) (Valli et al. 2002), incluindo suas atualizações mais recentes para animais (Valli et al. 2016, Valli et al. 2017) e humanos (Willemze et al. 2019).

A fim de confirmar a origem das células neoplásicas e com propósito de diagnóstico e classificação, pelo menos uma amostra de tecido de cada caso em estudo foi submetida à técnica de imuno-histoquímica (IHQ), realizada em parceria com o Laboratório de Patologia Morfológica e Molecular (LAPMOL), da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), da Universidade de São Paulo (USP). Como anticorpos primários para linfócitos B foram utilizados anti-CD20 (RB9013-P, Thermo Fisher Scientific, produzido em coelho; diluição 1:800) ou anti-Pax5 (Clone 24, Biocare Medical, produzido em camundongo; diluição 1:200). E para linfócitos T, o anticorpo primário foi anti-CD3 (Clone F7.2.38, Dako Cytomatic, produzido em camundongo; diluição 1:200). A técnica foi realizada conforme o protocolo descrito a seguir. Após a desparafinização e reidratação dos tecidos embebidos em parafina, foi realizada a recuperação antigênica com solução de Tris-EDTA (pH 9,0), em panela de pressão, por 20 minutos. Para realizar o bloqueio da peroxidase endógena foi utilizado peróxido de hidrogênio (10 volumes), em temperatura ambiente, durante 30 minutos. O bloqueio das reações inespecíficas foi realizado com *Protein Block* (Kit Novolink™), por 10 minutos, em temperatura ambiente. Os anticorpos primários foram incubados em câmara úmida, por 30 minutos, em estufa a 37°C e, posteriormente, em geladeira a 4°C, por 18 horas (*overnight*). O anticorpo secundário (Novolink™ *post Primary*) e o Polímero (Novolink™ *Polymer*), foram utilizados consecutivamente, incubados à temperatura ambiente, em câmara úmida, por 30 minutos. A revelação foi feita através da adição do cromógeno tetracloro de 3-3' diaminobenzidina (DAB), em câmara úmida, por cinco minutos. A contra-coloração foi realizada com Hematoxilina de Harris. Linfonodos de cães foram utilizados como controles positivo. O controle negativo foi obtido pela omissão

do anticorpo primário, utilizando-se apenas o diluente de anticorpo. Em adição, para auxiliar na subclassificação de alguns linfomas, quando necessário, IHQ foi realizada para CD56 (Clone CD564, Leica-Novocastra, produzido em camundongo; diluição 1:2000), seguindo o protocolo descrito anteriormente. Dois dos casos de linfoma cutâneo epiteliotrópico incluídos nesse estudo, foram previamente publicados por Fighera et al. (2003) e Mazaro et al. (2019), como relatos de caso.

RESULTADOS

Para o estudo, foram reunidos 54 casos previamente diagnosticados como linfomas cutâneos caninos por diferentes patologistas veterinários do Brasil. Após a reavaliação histopatológica e imuno-histoquímica, 38 casos foram confirmados como linfomas cutâneos. Desses, sete (18,4%) corresponderam à necropsias e 31 (81,6%) a espécimes de biópsia. Dos 38 casos incluídos neste estudo, 17 (44,7%) foram classificados como linfomas cutâneos epiteliotrópicos (Tabela 1) e 21 (55,3%) como linfomas cutâneos não epiteliotrópicos (Tabela 2). Dos casos de linfomas cutâneos epiteliotrópicos, 13 (34,2%) foram subclassificados como micose fungoide e quatro (10,5%) como reticulose pagetoide. Dos 21 casos de linfomas cutâneos não epiteliotrópicos, nove (23,9%) foram subclassificados como linfoma anaplásico de grandes células T, quatro (10,5%) como linfoma de células T periféricas inespecífico, quatro (10,5%) como linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea, dois (5,2%) como linfoma difuso de grandes células B – variante imunoblástica, um (2,6%) como granulomatose linfomatoide e um (2,6%) como linfoma da zona marginal do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) – variante linfoplasmocítica. Os achados epidemiológicos, anatomopatológicos e imuno-histoquímicos dos casos serão descritos a seguir.

Achados epidemiológicos

Linfomas cutâneos epiteliotrópicos. Dos 17 casos de linfomas cutâneos epiteliotrópicos caninos, em 16 as informações epidemiológicas foram obtidas. Desses, sete (43,8%) eram machos e nove (56,2%) eram fêmeas. A idade dos cães afetados variou de seis a 15 anos, com maior incidência em animais idosos (10 anos ou mais). Cães de raças puras (14/16 [87,5%]) foram predominantes e apenas dois não tinham raça definida (SRD). As raças puras incluíam: Bulldog Francês (4/14), Cocker Spaniel (3/14), Shih Tzu (2/14), Husky Siberiano (1/14), Boxer (1/14), Dachshund (1/14), Afghan Hound (1/14) e Golden Retriever (1/14) (Tabela 1).

Linfomas cutâneos não epiteliotrópicos. Os dados epidemiológicos foram obtidos em 18 dos 21 casos de linfomas cutâneos não epiteliotrópicos. Em 12 (66,7%) casos os cães eram machos e em seis (33,4%) eram fêmeas. A idade dos cães afetados variou de dois a 16 anos, com média de 8,2 anos. Em 13 (72,2%) dos 18 casos, os cães eram de raças puras e em cinco (27,8%) não tinham raça definida (SRD). As raças puras incluíam: Pastor Alemão (2/13), Dachshund (2/13), Cocker Spaniel (2/13), Pit Bull (2/13), Fila Brasileiro (1/13), Rottweiler (1/13), Chow-Chow (1/13), Beagle (1/13) e Pug (1/13) (Tabela 2).

Achados anatomopatológicos e imunofenotípicos

Micose fungoide. Dos 13 casos de micose fungoide, oito (21,1%) corresponderam à forma clássica de apresentação da doença (forma cutânea), três (7,9%) ao tumor *d'emblée*, um (2,6%) à forma mucocutânea e um (2,6%) às formas mucocutânea e ulcerativa da mucosa oral ocorrendo concomitantemente. Dos oito casos diagnosticados como a forma cutânea da micose fungoide, quatro apresentaram-se clinicamente em fase pré-micótica, também reconhecida como eritrodérmica ou de mancha. Esses casos eram caracterizados por dermatose eritematosa multifocal, na forma de lesões arciformes (2/4) (Fig.1), ou por um quadro variavelmente eritrodérmico e esfoliativo generalizado (2/4), acompanhado de alopecia e/ou hipotricose (Fig.2). Em outros três casos (3/8), foram vistas lesões em estágio mais avançado, pois além de dermatose eritematosa generalizada (3/3), esfoliativa (2/3) ou não (1/3), com hipotricose e alopecia (3/3), formaram-se pápulas, nódulos e/ou placas, descamativas e/ou ulceradas (3/3), evidenciando a fase da doença conhecida como micótica ou de placa (Fig.3). No caso restante (1/8), as lesões evoluíram para a fase tumoral, com a presença de massas cutâneas, ulceradas e exsudativas (Fig.4), distribuídas multifocalmente pela superfície corporal, mas principalmente na cabeça e nos membros.

Em dois dos três casos diagnosticados como tumor *d'emblée*, as lesões consistiam de placas solitárias, ulceradas (1/2) ou não (1/2), localizadas em membro pélvico (Fig.5) ou na região abdominal ventral. No caso restante (1/3), a condição foi caracterizada pela presença de duas massas cutâneas, parcialmente ulceradas e localizadas na região caudal do corpo, especialmente em membro pélvico direito e região inguinal. Adicionalmente, esse cão foi necropsiado e metástase nodal regional (linfonodos inguinais superficiais e ilíacos internos) foi identificada. No caso em que a forma mucocutânea foi observada havia despigmentação e ulceração das junções mucocutâneas nasolabial (Fig.6), labial, palpebral e anal. E no

caso restante, as formas mucocutânea e ulcerativa da mucosa oral foram vistas concomitantemente, como uma lesão ulcerativa na superfície dorsal da língua junto à despigmentação e ulceração da junção mucocutânea labial.

Independentemente da forma de apresentação macroscópica, todos os casos de micose fungoide eram caracterizados histologicamente por uma proliferação linfoide neoplásica densamente celular, mal demarcada e não encapsulada, localizada principalmente na derme superficial, que se estendia pela derme profunda (Fig.7), com rara expansão para o tecido subcutâneo. Os linfócitos neoplásicos, em sua maioria, comprimiam e invadiam difusamente a epiderme ou formavam agregados de variadas dimensões, denominados microabscessos de Darier-Pautrier (Fig.7). O epitélio anexial estava frequentemente infiltrado e variavelmente substituído por células neoplásicas, incluindo, por vezes, invasão das glândulas sebáceas e sudoríparas. Os linfócitos neoplásicos eram redondos ou ovais, de volumes intermediários e com pequena a moderada quantidade de citoplasma homogêneo e eosinofílico. Os núcleos eram redondos, ovais, endentados, reniformes e, às vezes, irregulares (padrão cerebriforme). Quando irregulares, esses núcleos caracterizavam linfócitos neoplásicos designados como “células de micose”. Nucléolos únicos, pequenos e basofílicos foram variavelmente observados. Havia moderado pleomorfismo nuclear. Ulceração cutânea decorrente especialmente de invasão epidérmica, mas também por compressão neoplásica, foi comumente notada. Na IHQ, em todos os casos, os linfócitos neoplásicos evidenciaram marcação citoplasmática positiva para CD3 (Fig.8) e negativa para Pax5 ou CD20, demonstrando sua origem em linfócitos T.

Reticulose pagetoide. Em três (7,9%) dos quatro casos diagnosticados como reticulose pagetoide, foi observada a forma localizada da condição (doença de Woringer-Kolopp), e em apenas um (2,6%), a forma disseminada (doença de Ketrón-Goodman). A apresentação localizada da doença era vista como nódulos solitários, parcialmente ulcerados (2/3) ou não (1/3), localizados na cabeça, especialmente nas regiões labial (2/3) ou nasolabial (1/3). Na forma disseminada havia dermatose eritematosa e descamativa generalizada, com rarefação pilosa (hipotricose), semelhante à forma cutânea eritrodérmica da micose fungoide. Histologicamente, tanto em sua forma localizada como disseminada, a reticulose pagetoide era caracterizada por uma proliferação densamente celular, bem demarcada, não encapsulada e infiltrativa, quase em sua totalidade, restrita à epiderme e ao epitélio anexial (Fig.9). As células neoplásicas estavam dispostas em ninhos ou cordões, ambos separados pelos queratinócitos remanescentes. Tais células eram redondas, de limites celulares distintos e com moderada quantidade de citoplasma homogêneo e eosinofílico ou claro, o que lhes dava um aspecto de “vazio citoplasmático”. Os núcleos eram redondos, ovais ou reniformes, localizados centralmente e constituídos por cromatina frouxa, por vezes, vesicular. Os nucléolos eram únicos, pequenos, basofílicos e variavelmente evidentes. Em dois dos quatro casos, linfócitos neoplásicos podiam ser vistos multifocalmente na derme superficial, porém em pequena quantidade. Na IHQ, os linfócitos neoplásicos imunomarcaram intensamente para CD3 (Fig.10) e foram negativos para Pax5, demonstrando sua origem em linfócitos T.

Linfoma anaplásico de grandes células T. Em seis (15,9%) dos nove casos diagnosticados como linfoma cutâneo anaplásico de grandes células T, as lesões eram múltiplas e distribuídas multifocalmente pela superfície corporal. Em três desses casos, a localização majoritária das lesões foi informada e, em todos, os tumores eram localizados exclusivamente ao longo da região ventral do corpo, em pescoço, tronco e membros pélvicos. Macroscopicamente, as lesões consistiam, em sua maioria (5/6), de nódulos e/ou placas, ulceradas (3/6) ou não (3/6), eventualmente alopecicas (2/6) e/ou homoganeamente vermelhas a rosadas (2/6) (Figs.11, 12 e 13). Algumas massas foram observadas concomitantes aos nódulos e placas, em apenas um dos casos. Nos três casos restantes (8%), as lesões eram solitárias e foram vistas na forma de nódulo (1/3), placa (1/3) e massa (1/3), recobertas por pele ulcerada (2/3) ou não (1/3). Em seis (15,8%) dos nove casos, as lesões eram macias ao toque e ao corte e tinham superfície de corte homoganeamente branca. Nos demais casos, tais informações não foram obtidas. Necropsia foi realizada em três dos nove casos, evidenciando metástase nodal regional, na forma de linfadenomegalia nodular (2/3) ou difusa (1/3), e formando nódulos, placas ou infiltração focalmente extensa, em coração (3/3), esôfago (2/3), língua (1/3), estômago (1/3) e intestinos (1/3).

Histologicamente, em todos os casos, as lesões cutâneas eram constituídas por densa proliferação de linfócitos neoplásicos, organizados em manto, que dissecava e substituíva grande parte da derme superficial e profunda, poupando o epitélio anexial e a epiderme. Contudo, em razão da atividade compressiva exercida pela população neoplásica, existia afinamento epidérmico, com ou sem ulceração. Em todos os casos a população neoplásica se estendia até o tecido subcutâneo, mas raramente invadia a musculatura adjacente (2/9). Na maioria dos casos (7/9 [18,6%]), os linfócitos neoplásicos representavam o padrão mais comumente descrito (padrão clássico) para esse tipo histológico de linfoma cutâneo, ou seja, eram predominantemente grandes, redondos ou ovais e formados por quantidade moderada ou abundante de citoplasma homogêneo e eosinofílico ou pálido. Os núcleos eram redondos,

ovais, endentados ou irregulares, centrais e constituídos por cromatina frouxa, por vezes, vesicular. Os nucléolos eram únicos ou múltiplos, de dimensões variáveis, basofílicos e conspícuos (Fig.14). Figuras de mitose eram comuns e variaram de 24 a 101 em 10 campos de grande aumento (CGA [400x]), com média de 42 em 10 CGA. Adicionalmente, foram encontradas algumas células maiores do que as demais, com núcleos em forma de ferradura ou reniformes, as quais são denominadas “células com marca registrada” (“*hallmark cells*”), classicamente vistas nos linfomas anaplásicos. Células com dois núcleos (binucleadas) foram observadas com frequência, incluindo algumas morfológicamente semelhantes às células de Reed-Sternberg, ou seja, tinham núcleos idênticos e intimamente relacionados, dispostos como “imagem em espelho”, e nucléolos grandes e conspícuos, na forma de “olhos de coruja”. Aleatoriamente, por entre os linfócitos neoplásicos, foram observados macrófagos com detritos celulares (corpúsculos tingíveis ou linfogranulares).

Nos dois casos restantes (2/9 [5,3%]), a morfologia celular chamou a atenção, especialmente no que se refere ao grau de atipia. Os linfócitos neoplásicos eram dispostos em manto, contudo, os limites celulares eram predominantemente indistintos, sendo perceptíveis apenas na periferia das lesões. As células tinham quantidade moderada ou abundante de citoplasma homogêneo e eosinofílico, com núcleos grandes, redondos ou ovais, centrais e formados, em sua maioria, por cromatina vesicular. Os nucléolos eram grandes, anfílicos, conspícuos e variavam de um a três (Fig.15). Figuras de mitose eram comuns e corresponderam, para cada caso a 24 e 39 em 10 CGA. A população neoplásica assemelhava-se às células epiteliais, lembrando um carcinoma indiferenciado. Com base na literatura médica humana, esse padrão morfológico de linfoma cutâneo anaplásico é reconhecido como *epiteloide-like*. Linfócitos neoplásicos binucleados ou com mais núcleos (multinucleados) foram comumente vistos. Em algumas células multinucleadas, os núcleos estavam organizados periféricamente, caracterizando um padrão nuclear semelhante à guirlanda (*wreath-like*). Por entre a população neoplásica havia grande quantidade de macrófagos com corpúsculos linfogranulares (Fig.15), o que dava ao tumor, em menor aumento, um padrão do tipo “céu-estrelado”. Apesar dos diferentes padrões morfológicos, na IHQ, todos os casos subclassificados como linfoma cutâneo anaplásico de grandes células, foram positivos para o marcador de linfócitos T (CD3) (Figs.16 e 17), e negativos para o marcador de linfócitos B (Pax5).

Linfoma de células T periféricas inespecífico. Dos quatro casos (4/38 [10,5%]) diagnosticados como linfoma cutâneo de células T periféricas inespecífico, três (7,9%) apresentaram-se clinicamente como lesões solitárias, vistas na forma de nódulo (1/3) ou placas (2/3), ambas recobertas por pele parcialmente ulcerada e localizadas aleatoriamente em lábio (1/3), membro pélvico (1/3) e tórax (1/3). No caso restante (1/4), foram observadas duas grandes massas, ulceradas e sangrantes, dispostas intimamente na extremidade distal do membro torácico direito, em especial, ao nível do carpo. Esse cão foi necropsiado, assim, foi possível notar que as massas cutâneas eram macias ao toque e ao corte, e tinham superfícies de corte homogeneamente brancas. Em adição, metástases foram encontradas em linfonodos (axilares e pré-escapular direito), baço, pulmões, diafragma, intestino delgado (jejuno) e coração. As lesões observadas nos quatro casos eram histologicamente constituídas por densa população monomórfica, de linfócitos neoplásicos, organizados em manto, que dissecava e substituía difusamente a derme superficial e profunda, porém sem invadir a epiderme e o epitélio anexial. Discreto estroma fibrovascular foi variavelmente notado. Os linfócitos neoplásicos tinham volume intermediário e eram compostos por pequena quantidade de citoplasma homogêneo e eosinofílico. Os núcleos eram predominantemente redondos ou ovais, centrais e formados por cromatina frouxamente arranjada. Os nucléolos eram únicos, de volume intermediário, basofílicos e evidentes (Fig.18). Em todos os casos, os linfócitos neoplásicos evidenciaram intensa imunomarcagem para CD3 (Fig.19) e ausência de imunomarcagem para Pax5.

Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea. Dos quatro (4/38 [10,5%]) casos diagnosticados como linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea, em dois (5,2%) as lesões eram solitárias, e nos outros dois (5,2%), eram múltiplas. Duas apresentações macroscópicas distintas foram vistas nos casos em que as lesões eram solitárias. A primeira, era caracterizada por um nódulo subcutâneo, recoberto por pele não ulcerada e com superfície de corte branca ou branca-amarelada, localizado na região torácica direita. A segunda apresentação, correspondia a uma grande massa subcutânea, de 16 x 8,5 cm em seu maior eixo, predominantemente localizada na região pré-escapular direita, mas com extensão cervical, torácica e para a porção cranial dos antebraços (Figs.20 e 21). Adicionalmente, a massa era recoberta por pele levemente eritematosa, com úlceras multifocais e tratos drenantes, de onde fluía líquido serossanguinolento (Fig.21). Nos casos em que as lesões eram múltiplas (2/4 [5,2%]), foram observados, em sua maioria, nódulos subcutâneos (2/2) (Fig.22), mas também algumas pápulas (1/2) e placas (1/2), majoritariamente distribuídas pelo tronco (2/2). Essas lesões tinham superfície de corte homogeneamente branca-amarelada.

Na histopatologia, essas lesões eram caracterizadas por proliferação linfoide densamente celular, que infiltrava e substituía difusamente o tecido subcutâneo ou formava lóbulos separados por fino estroma colagenoso. Nos locais em que o tecido subcutâneo era menos intensamente afetado, os linfócitos neoplásicos circundavam adipócitos intimamente relacionados, o que dava ao tecido um padrão semelhante à renda (*renda-like*). Em algumas lesões, a população neoplásica se estendia para a derme, mas sem invadir o epitélio anexial e/ou a epiderme. Nas lesões maiores havia afinamento epidérmico e/ou ulceração devido à atividade compressiva exercida pela população neoplásica. Os linfócitos neoplásicos eram pequenos ou médios e tinham pequena ou moderada quantidade de citoplasma homogêneo e eosinofílico. Tinham núcleos redondos ou ovais, centrais e formados por cromatina frouxa. Os nucléolos eram únicos, pequenos ou médios, basofílicos e variavelmente evidentes (Fig.23). Aleatoriamente, foram observados macrófagos com corpúsculos tingíveis e linfócitos neoplásicos apoptóticos, caracterizados por núcleos condensados em uma massa redonda, homogênea e intensamente basofílica. Na IHQ, a população neoplásica apresentou marcação citoplasmática positiva para CD3 (Fig.24) e negativa para CD20 e CD56, confirmando sua origem em linfócitos T.

Linfoma difuso de grandes células B - variante imunoblástica. Em ambos os casos diagnosticados como linfoma difuso de grandes células B - variante imunoblástica (2/38 [5,2%]), as lesões originavam-se do tecido subcutâneo. Macroscopicamente, em um desses casos (1/2), foram observados diversos nódulos e placas subcutâneas multifocais, mas majoritariamente localizadas em pescoço e região dorsal do tronco. A pele que recobria as lesões era variavelmente eritematosa, mas raramente ulcerada (Fig.25). As lesões eram macias ao toque e ao corte e tinham superfície de corte lobulada e homogeneamente vermelha (Fig.26). Na superfície de corte de algumas placas notava-se invasão da pele e da musculatura adjacentes. Esse cão foi submetido à necropsia e metástase foi encontrada no linfonodo inguinal superficial esquerdo. No outro caso (1/2), também foram vistos alguns nódulos e placas subcutâneas, localizados em região cervical ventral e face lateral do tórax. Contudo, envolvimento difuso do tecido subcutâneo foi o achado predominante e mais facilmente observado à necropsia. Ao longo da região ventral do tronco, grande parte do tecido subcutâneo estava substituído por um tecido lobulado e homogeneamente vermelho ou rosado (Fig.27). Esse tecido era acentuadamente espessado em toda a sua extensão. Esse cão também foi necropsiado e metástases foram vistas em linfonodo pré-escapular direito e coração.

Na histopatologia de ambos os casos, as lesões subcutâneas correspondiam à densa proliferação linfoide neoplásica que infiltrava e substituía o tecido subcutâneo. Os linfócitos neoplásicos formavam grandes lóbulos, os quais eram separados por finas fibras colagenosas, e circundavam adipócitos, dando ao tecido um aspecto semelhante ao padrão denominado como "*renda-like*", descrito para o linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea. Pontualmente, em algumas lesões, a população neoplásica expandia-se em direção à derme, dissecando-a, mas poupando os anexos cutâneos e a epiderme. Embora não existisse invasão da epiderme, em alguns locais, ela estava fina em razão da atividade compressiva exercida pela população neoplásica. Os linfócitos neoplásicos eram grandes, redondos ou ovais e formados por pequena a moderada quantidade de citoplasma homogêneo e eosinofílico. Os núcleos eram redondos, ovais ou endentados, centrais e constituídos por cromatina frouxa ou vesicular. Os nucléolos eram, em sua maioria, únicos, grandes, eosinofílicos ou basofílicos e conspícuos (Fig.28). Havia moderado pleomorfismo nuclear e leve anisocitose. Células binucleadas foram aleatoriamente observadas. Multifocalmente, por entre as células neoplásicas, foram vistos diversos macrófagos com corpúsculos linfogranulares (Fig.28), caracterizando alta atividade fagocítica. Nos dois casos, os linfócitos neoplásicos apresentaram imunomarcagem positiva para CD20 e negativa para CD3, demonstrando sua origem em linfócitos B.

Granulomatose linfomatoide. O único caso (1/38 [2,6%]) diagnosticado como granulomatose linfomatoide nesse estudo, era macroscopicamente caracterizado por um nódulo cutâneo, difusamente vermelho e macio, com superfície de corte homogeneamente branca. A lesão estava localizada na região interdigital do membro torácico esquerdo. Histologicamente havia densa proliferação de células redondas dispostas como manguitos perivasculares dérmicos, em padrão angiocêntrico (Fig.29). Essas células proliferadas formavam uma população mista, composta de pequenos linfócitos maduros, com citoplasma escasso e núcleos redondos, formados por cromatina densa. A outra população era constituída de linfócitos neoplásicos de tamanho intermediário e por histiócitos e/ou macrófagos. Os linfócitos neoplásicos possuíam moderada quantidade de citoplasma homogêneo e eosinofílico. Tinham núcleos redondos ou ovais, centrais e formados por cromatina frouxa. Os nucléolos eram variavelmente notados. Na IHQ, os linfócitos neoplásicos foram positivos para o marcador de linfócitos B (Pax5) e negativos para o marcador de linfócitos T (CD3). Os pequenos linfócitos maduros, considerados reativos, imunomarcaram para CD3 e não apresentaram imunomarcagem para Pax5.

Linfoma da zona marginal do MALT - variante linfoplasmocítica. O caso diagnosticado como linfoma da zona marginal do MALT - variante linfoplasmocítica (1/38 [2,6%]), consistia de uma placa

ulcerada e macia ao toque, localizada ao nível do cotovelo, em membro torácico esquerdo. Era igualmente macia ao corte e tinha superfície de corte moteada de branco e marrom. Histologicamente, essa placa era formada por uma população linfóide densa e monomórfica, dando ao tumor uma aparência mais escura, quando comparada à variante mais comumente vista (variante convencional), do linfoma da zona marginal, originário do MALT. A população neoplásica era organizada em manto, com infiltração e substituição difusa da derme, mas sem invadir a epiderme e/ou o epitélio anexial. Os linfócitos neoplásicos eram pequenos ou médios e tinham citoplasma escasso, homogêneo e eosinofílico. Os núcleos eram predominantemente redondos, centrais ou excêntricos e formados por cromatina mais densamente arranjada. Nucléolos únicos, pequenos e basofílicos eram variavelmente vistos (Fig.30). Os linfócitos com núcleos excêntricos, foram interpretados como células linfoplasmocitoides, que junto aos raros plasmócitos vistos na periferia da lesão, caracterizam a variante linfoplasmocítica. Não foram observados centros germinativos por entre as células neoplásicas, apenas alguns linfócitos T remanescentes ou reativos, que foram identificados frente à positividade para CD3 na IHQ. Os linfócitos neoplásicos apresentaram intensa marcação citoplasmática para Pax5 e negatividade para CD3, evidenciando sua origem B.

DISCUSSÃO

Segundo a literatura, os linfomas cutâneos epiteliotrópicos em cães são mais prevalentes quando comparados aos não epiteliotrópicos (Gross et al. 2005, Moore & Olivry 1994, Hendrick 2017), diferente do que foi observado neste estudo, em que a apresentação não epiteliotrópica foi a mais frequente, perfazendo pouco mais da metade dos casos. No que diz respeito aos linfomas cutâneos epiteliotrópicos, casos de micose fungoide, especialmente na forma cutânea, em fase eritrodérmica ou de placa, foram predominantes, ao passo que, casos de reticulose pagetoide foram incomuns, principalmente em sua forma disseminada (doença de Ketrón-Goodman), a qual foi diagnosticada em apenas um cão, corroborando com os achados da literatura (Gross et al. 2005, Moore et al. 2009, Fontaine et al. 2010, Miller et al. 2013, Azuma et al. 2021). Adicionalmente, por se tratar de um estudo exclusivamente anatomopatológico, não foram apontados casos de Síndrome de Sézary, pois o diagnóstico dessa condição é feito diante da presença de linfócitos neoplásicos (células de Sézary) no sangue periférico, o que representa a leucemização de um quadro cutâneo de micose fungoide, com envolvimento nodal regional (Gross et al. 2005, Fontaine et al. 2009, Miller et al. 2013, Valli et al. 2016, Hendrick 2017). Quanto aos achados epidemiológicos dos casos diagnosticados como linfomas cutâneos epiteliotrópicos, cães idosos (11/16 [68,7%]) e de raças puras (14/16 [87,5%]), foram predominantemente acometidos, corroborando com o que tem sido descrito para a espécie (Moore et al. 2009, Fontaine et al. 2010, Miller et al. 2013), contudo, predileção por gênero não foi observada.

Em relação aos linfomas cutâneos não epiteliotrópicos, tipo mais frequente desse estudo, quanto aos subtipos histológicos, corroborando com o que já é descrito para cães (Valli et al. 2016, Valli et al. 2017), os linfomas cutâneos não epiteliotrópicos originários de linfócitos T foram os mais comumente diagnosticados, e incluíram: o linfoma anaplásico de grandes células T (ALTCL), o linfoma de células T periféricas inespecífico (PTCL-NOS) e o linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea (SPTCL). Menos frequentemente, foram vistos o linfoma difuso de grandes células B – variante imunoblástica (DLBCL), a granulomatose linfomatoide (LYG) e o linfoma da zona marginal (MZL) do MALT – variante linfoplasmocítica.

Em relação à apresentação macroscópica, foi possível notar que o ALTCL ocorre, em sua maioria, como lesões múltiplas, na forma de nódulos ou placas, que podem ser alopecias e/ou vermelhas a rosadas, geralmente ulceradas e predominantemente distribuídas em região ventral do corpo e membros. Esse padrão múltiplo reflete a característica rapidamente progressiva atribuída à essa forma de câncer em cães, que frequentemente cursa com envolvimento sistêmico (Valli et al. 2016, Azuma et al. 2021), conforme pode ser observado nos dois cães necropsiados com essa apresentação. Considerando que existem poucos estudos acerca do comportamento biológico pós-diagnóstico da forma cutânea do ALTCL, a malignidade da condição tem sido fundamentada principalmente na anaplasia dos linfócitos neoplásicos que, por definição, denota sua natureza agressiva (Valli et al. 2017, Azuma et al. 2021). Diferentemente, em humanos, apesar do caráter morfológico maligno, quando se origina da pele, o ALTCL geralmente apresenta prognóstico favorável, sendo inclusive reconhecido como “linfoma obsoleto”, pois ocorre na forma de lesões solitárias que podem regredir espontaneamente (Cerroni 2014, Swerdlow et al. 2017).

O PTCL-NOS corresponde a um grupo de linfomas que, com base apenas na histopatologia, não podem ser totalmente caracterizados e classificados (Valli 2007, Swerdlow et al. 2017, Valli et al. 2017). Em medicina humana, através da utilização de perfis imuno-histoquímicos e da avaliação citogenética, até o momento, foram caracterizadas três entidades primariamente cutâneas sob essa denominação (Cerroni 2014, Magro et al. 2016, Swerdlow et al. 2017). Contudo, para animais, diante da limitada disponibilidade

de recursos econômicos e considerando ainda a infrequência com que os linfomas cutâneos ocorrem na espécie canina, essa caracterização tem sido feita mais lentamente e o diagnóstico genérico de PTCL-NOS tem sido aplicado (Valli 2007, Valli et al. 2017). Nesse estudo, o PTCL-NOS foi predominantemente representado por lesões cutâneas solitárias e ulceradas, vistas como nódulos ou placas, localizadas no tronco ou nos membros, diferente de humanos, em que a apresentação múltipla é, em geral, a mais comum (Swerdlow et al. 2017). Na histopatologia, todos os casos eram formados por uma população neoplásica monomórfica, deixando evidente que, embora esse diagnóstico sugira certa variabilidade, os tipos de linfoma incluídos nesse grupo, apresentam características similares, como tamanho celular e taxa de mitose (Valli 2007, Swerdlow et al. 2017, Valli et al. 2017).

Quanto ao SPTCL, foi possível notar que as lesões podem ser solitárias ou múltiplas, contudo, predominam nódulos subcutâneos, os quais foram principalmente localizados no tronco, similar ao que tem sido descrito para cães (Valli et al. 2016, Noland et al. 2018), mas um pouco diferente da apresentação humana, que inclui os membros como os locais mais frequentemente acometidos (Cerroni 2014, Magro et al. 2016, Valli et al. 2017). Enquanto para humanos o SPTCL cursa com bom prognóstico, integrando o grupo dos linfomas caracterizados como indolentes, em cães, seu comportamento biológico parece ser mais agressivo (Noland et al. 2018). Essa suposição foi aventada em um estudo realizado por Noland et al. (2018), em que a maioria dos cães com essa forma de câncer apresentou, no momento do diagnóstico, lesões múltiplas ou solitárias, mas que rapidamente evoluíram para acometimento cutâneo generalizado, mesmo sob tratamento. Em nosso estudo, semelhantemente, a malignidade do SPTCL tornou-se evidente pelo estágio avançado das lesões observado na maioria dos casos, com envolvimento subcutâneo múltiplo e lesão massiva focalmente extensa e ulcerada.

O DLBCL é, em geral, o tipo histológico de linfoma mais comumente diagnosticado em cães, incluindo as variantes centroloblástica e imunoblástica como as mais frequentes (Ponce et al. 2010, Valli et al. 2011, Valli et al. 2017). Entretanto, a apresentação primariamente tegumentar é considerada rara, existindo apenas um relato na literatura que envolve o tecido subcutâneo de um cão (Cortina et al. 2020). Nesse caso, Cortina et al. (2020) descrevem lesões subcutâneas majoritariamente localizadas no tronco, assemelhando-se ao padrão de distribuição observado nos dois casos diagnosticados como DLBCL em nosso estudo. Em cães, essa forma de câncer é clinicamente vista, em sua maioria, como acometimento nodal generalizado que em estágio final da doença pode metastatizar para qualquer órgão ou tecido, incluindo a pele (Valli et al. 2013, Valli et al. 2017). À vista disso, descreve-se dois casos de DLBCL originário do tecido subcutâneo, pois é improvável que as lesões sejam metastáticas, considerando que elas eram múltiplas e/ou extensas e que havia acometimento nodal solitário.

A LYG é uma forma angiocêntrica e angiodestrutiva de linfoma raramente descrita em cães (Valli 2007, Valli et al. 2017). Contudo, quando ocorre, afeta principalmente os pulmões e, menos frequentemente, a pele (Fitzgerald et al. 1991, Smith et al. 1996, Valli 2007, Magi et al. 2009, Shimazaki et al. 2010, Valli et al. 2017). Apesar da raridade com que essa forma de linfoma é descrita em cães, quando envolve a pele, lesões cutâneas múltiplas, na forma de úlceras crateriformes ou de pápulas e nódulos, parecem ser mais comuns (Smith et al. 1996, Gross et al. 2005, Shimazaki et al. 2010), mas lesões solitárias podem ocorrer, conforme foi observado no único caso diagnosticado como LYG nesse estudo. Em medicina humana, a ocorrência de LYG tem sido associada à infecção pelo Vírus Epstein-Barr, afetando indivíduos imunocomprometidos, entretanto, para cães, nenhuma infecção viral foi estabelecida até o momento (Cerroni 2014, Swerdlow et al. 2017, Valli et al. 2016).

O MZL do MALT é uma condição rara em cães, o que corrobora com o pequeno número de descrições na literatura, incluindo glândulas salivares, tonsilas, membrana nictitante, pulmões, intestinos e útero, como sítios primariamente envolvidos, não existindo relatos de acometimento cutâneo (Valli 2007, Ponce et al. 2010, Hong et al. 2011, Ko et al. 2013, Valli et al. 2016). Entretanto, em medicina humana é considerado um dos principais linfomas originários de células B que ocorrem na pele, geralmente visto como uma população linfóide neoplásica dérmica e variavelmente heterogênea, em padrão nodular, mas que pode ser difuso (Swerdlow et al. 2017). A apresentação histológica mais comumente observada em humanos com essa forma de câncer é denominada “variante convencional”, e se caracteriza por uma população neoplásica mista de células da zona marginal, linfócitos linfoplasmocitoides e plasmócitos, com pequenos linfócitos T reativos ou remanescentes de centros germinativos (Dalle et al. 2010, Cerroni 2014, Swerdlow et al. 2017). Menos frequentemente, pode ser observada a “variante linfoplasmocítica”, de população neoplásica monomórfica, difusa e predominante em linfócitos linfoplasmocitoides, semelhantemente ao que foi visto no caso incluído nesse estudo (Dalle et al. 2010, Cerroni 2014). Assim sendo, esse caso representa a primeira descrição de um linfoma cutâneo da zona marginal do MALT em um cão.

Quanto à epidemiologia dos casos diagnosticados como linfomas cutâneos não epiteliotrópicos, os cães eram principalmente de raças puras (13/18 [72,2%]) e tinham idade variando entre dois e 16 anos,

com média de 8,2 anos, assemelhando-se ao que tem sido descrito para cães com essa forma de câncer (Gross et al. 2005, Miller et al. 2013). Contudo, no que se refere ao gênero, foi observada uma diferença entre as informações existentes na literatura veterinária e os dados obtidos nesse estudo, em que os machos foram mais frequentemente acometidos (12/18 [66,7%]).

CONCLUSÕES

Com base nos achados anatomopatológicos obtidos a partir desse estudo é possível inferir que diante da suspeita de linfoma cutâneo não epiteliotrópico em um cão, ao se deparar com lesões cutâneas múltiplas, nodulares ou placoides e predominantes em tronco e membros, é mais provável que na histopatologia o diagnóstico seja consistente com ALTCL. Por outro lado, perante nódulos ou placas cutâneas solitárias, PTCL-NOS será o tipo histológico mais frequentemente visto. Ao incluir linfoma como diagnóstico diferencial para cães que apresentem principalmente nódulos e placas, únicas ou múltiplas, em tecido subcutâneo, deve-se primeiramente pensar em SPTCL. Mais raramente, DLBCL é um diagnóstico a ser considerado, mas apenas quando as lesões têm superfície de corte vermelha ou rosada, visto que, em casos de SPTCL, elas são predominantemente brancas. No que se refere aos linfomas cutâneos epiteliotrópicos, a forma cutânea da micose fungoide é a mais comumente observada em cães, em especial, nas fases pré-micótica e micótica. Espera-se que essas informações possam auxiliar médicos veterinários clínicos e patologistas em suas rotinas diagnósticas, bem como, contribuir para a caracterização dos linfomas cutâneos não epiteliotrópicos na espécie canina.

Agradecimentos.- Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsas de pós-graduação.

Declaração de conflito de interesses.- Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Azuma K., Ohmi A., Goto-Koshino Y., Tomiyasu H., Ohno K., Chambers J.K., Uchida K., Namba H., Nagata M., Nagamine E., Nibe K., Irie M. & Tsujimoto H. 2021. Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. *Vet. Comp. Oncol*, 2021: 1-9.
- Cerroni L. 2014. Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma, p.99-108. In: Cerroni L. (Ed), *Skin Lymphoma, The Illustrated Guide*. 4th. Wiley Blackwell, Oxford, UK.
- Cerroni L. 2014. Cutaneous Lymphomatoid Granulomatosis, p.253-255. In: Cerroni L. (Ed), *Skin Lymphoma, The Illustrated Guide*. 4th. Wiley Blackwell, Oxford, UK.
- Cerroni L. 2014. Cutaneous marginal zone lymphoma (cutaneous MALT-lymphoma) and variants, p.201-219. In: Cerroni L. (Ed), *Skin Lymphoma, The Illustrated Guide*. 4th. Wiley Blackwell, Oxford, UK.
- Cerroni L. 2014. Cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS), p.155-162. In: Cerroni L. (Ed), *Skin Lymphoma, The Illustrated Guide*. 4th. Wiley Blackwell, Oxford, UK.
- Cerroni L. 2014. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, p.120-132. In: Cerroni L. (Ed), *Skin Lymphoma, The Illustrated Guide*. 4th. Wiley Blackwell, Oxford, UK.
- Cortina B., Guenther E. & Sypniewski L. 2020. Subcutaneous B cell lymphoma in a dog from the West Indies. *C. Rep. Vet. Med*, 2020: 1-5.
- Dalle S., Thomas L., Balme B., Dumontet C. & Thieblemont C. 2010. Primary cutaneous marginal zone lymphoma. *Cri. Rev. Onc. Hem*, 74: 156-162.
- Figuera R.A., Souza T.M., Schmidt C. & Barros C.S.L. 2003. Micose fungoide em um cão. *Clin. Vet*, 45: 34-38.
- Fitzgerald S.D., Wolf D.C. & Carlton W.W. 1991. Eight cases of canine lymphomatoid granulomatosis. *Vet. Pathol*, 28: 241-245.
- Fontaine J., Bovens C., Bettenay S. & Mueller R.S. 2009. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. *Vet. Comp. Oncol*, 7: 1-14.
- Fontaine J., Heimann M. & Day M.J. 2010. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. *Vet. Comp. Oncol*, 7: 1-14.
- Goldschmidt M.H. & Shofer F.F. 1992. Cutaneous lymphosarcoma, p.252-264. In: Goldschmidt M.H. & Shofer F.F. (Eds), *Skin Tumors of the Dog and Cat*. Pergamon Press, New York.
- Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. 2005. Part II: mesenchymal neoplasms and other tumors: lymphocytic tumors, p.866-893. In: Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. (Eds), *Skin Diseases of the Dog and Cat – Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd. Blackwell Science, Iowa.
- Hendrick M.J. 2017. Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues, p.142-175. In: Meuten D. J. (Ed), *Tumors in Domestic Animals*. 5th. John Wiley & Sons, Ames, Iowa.

- Hong I.H., Bae S.H., Lee S.G., Park J.K., Ji A.R., Ki M.R., Han S.Y., Lee E.M., Kim A.Y., You S.Y., Kim T.H. & Jeong K.S. 2011. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the third eyelid conjunctiva in a dog. *Vet. Opht*, 14: 61-65.
- Ko J.S., Kim H.J., Han S. & Do S.H. 2013. Primary lymphoma of the uterine horn in a Lhasa Apso dog. *Iri. Vet. Jour*, 66: 24-26.
- Magi G.E., DiPasquale S. & Renzoni G. 2009. Cutaneous lymphomatoid granulomatosis (angiotropic lymphoma) in a dog: immunophenotyping analysis. *Vet. Res. Comun*, 33: 145-147.
- Magro C.M., Crowson A.N. & Mihm Jr M.C. 2016. CD4+ Peripheral T Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified, Including Primary Cutaneous Cd4+ Small/ Medium-Sized Pleomorphic T Cell Lymphoma, p.312-333. In: Magro C.M., Crowson A.N. & Mihm Jr M.C. (Eds), *The Cutaneous Lymphoid Proliferations, A Comprehensive Textbook of Lymphocytic Infiltrates of the Skin*. 2nd. Hoboken, New Jersey.
- Magro C.M., Crowson A.N. & Mihm Jr M.C. 2016. Subcutaneous Panniculitis-Like T Cell Lymphoma, p.334-350. In: Magro C.M., Crowson A.N. & Mihm Jr M.C. (Eds), *The Cutaneous Lymphoid Proliferations, A Comprehensive Textbook of Lymphocytic Infiltrates of the Skin*. 2nd. Hoboken, New Jersey.
- Mauldin E.A. & Peters-Kennedy J. 2016. Integumentary System, p.509-736. Maxie M.G (Ed), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Vol.1. 6th. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Mazaro R.D., Luz F.S., Lorensetti D.M., Hartmann G. & Figuera R.A. 2019. Reticulose pagetoide em um cão. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*, 71: 883-888.
- Miller W.H., Griffin C.E. & Kirk K.C. 2013. Neoplastic and Non Neoplastic Tumors, p.774-843. In: Miller W.H., Griffin C.E. & Kirk K.C. (Eds), *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Moore P. & Olivry T. 1994. Cutaneous lymphomas in companion animals. *Clin. Dermat.* 12: 499-505.
- Moore P.F., Affolter V.K. & Keller S.M. 2013. Canine inflamed nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: a diagnostic conundrum. *Vet. Dermatol*, 24: 204-211.
- Moore P.F., Affolter V.K., Graham P.S. & Hirt B. 2009. Canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: an investigation of T-cell receptor immunophenotype, lesion topography and molecular clonality. *Vet. Derm*, 20: 569-576.
- Noland E.L., Keller S.M. & Kiupel M. 2018. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in dogs: morphologic and immunohistochemical classification. *Vet. Pathol*, 55: 802-808.
- Ponce F., Marchal T., Magnol J.P., Turinelli V., Ledieu D., Bonnefont C., Pastor M., Delignette M.L. & Fournel-Fleury C. 2010. A Morphological study of 608 Cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. *Vet. Pathol*. 47: 414-433.
- Shimazaki T., Nagata M., Goto-Koshino Y., Tsujimoto H. & Shirota K. 2010. A case of canine lymphomatoid granulomatosis with cutaneous lesions. *J. Vet. Med. Sci*, 72: 1067-1069.
- Smith K.C., Day M.J., Schaw S.C., Littlewood J.D. & Jeffery N.D. 1996. Canine lymphomatoid granulomatosis: an immunophenotypic analysis of three cases. *J. Comp. Pathol*, 115: 129-138.
- Souza T.M., Figuera R.A., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2006. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. *Cien. Rur*, 36: 555-560.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. Thiele J., Arber D.A., Hasserjian R.P., Le Beau M.M., Orazi A. & Siebert R. 2017. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised. 4th ed. International Agency for Research of Cancer (IARC), Lyon, France.
- Valli V.E. 2007. B-cell neoplasms, p.119-274. In: Valli V.E. (Ed), *Veterinary Comparative Hematopathology*. Blackwell Publishing Ltd, Ames, Iowa.
- Valli V.E. 2007. T-cell and NK-cell neoplasms, p.275-365. In: Valli V.E. (Ed), *Veterinary Comparative Hematopathology*. Blackwell Publishing Ltd, Ames, Iowa.
- Valli V.E., Bienzle D., Meuten D.J. & Linder K.E. 2017. Tumors of the Hemolymphatic System, p.203-321. In: Meuten D. J. (Ed), *Tumors in Domestic Animals*. 5th. John Wiley & Sons, Ames, Iowa.
- Valli V.E., Kiupel M, Bienzle D. & Wood R.D. 2016. Hematopoietic system, p.102-268. In: Maxie M.G (Ed), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Vol.3. 6th. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Valli V.E.O., Jacobs R.M., Parodi A.L., Vernau W. & Moore P.F. 2002. World Health Organization International Histological Classification of Hematopoietic Tumors of Domestic Animals. V.8, Second Series. Armed Forces Institute of Pathology American Registry of Pathology, Washington. 190p.
- Valli V.E., Kass P.H., Myint M.S. & Scott F. 2013. Canine lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate, and treatment with survival. *Vet. Pathol*, 50: 738-748.
- Valli V.E., Myint M.S., Barthel A., Bienzle D., Caswell J., Colbatzky F., Durham A., Ehrhart E.J., Johnson Y., Jones C., Kiupel M., Labelle P., Lester S., Miller M., Moore P., Moroff S., Roccabianca P., Ramos-Vara J., Ross A., Scase T., Tvedten H. & Vernau W. 2011. Classification of canine malignant lymphomas according to the World Health Organization criteria. *Vet. Pathol*, 48: 198-211.

Willemze R., Hodak E., Zinzani P.L., Specht L. & Ladetto M. 2018. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *An. Oncol*, 29: 30-40.

Tabela 1 – Achados epidemiológicos e anatomopatológicos dos casos de linfoma cutâneo epiteliotrópico em cães

Caso	Raça	Gênero	Idade (anos)	Macroscopia	Subclassificação	IHQ*
Canino 1	Husky Siberiano	Fêmea	8	Duas massas cutâneas, parcialmente ulceradas, em membro pélvico direito (ao nível da articulação do joelho) e em região inguinal**	Micose fungoide (tumor <i>d'emblée</i>)	CD3+ Pax5-
Canino 2	SRD ^a	Macho	10	Placa cutânea, parcialmente ulcerada em membro pélvico (ao nível da articulação tibiotársica)	Micose fungoide (tumor <i>d'emblée</i>)	CD3+ Pax5-
Canino 3	Boxer	Macho	10	Nódulo cutâneo nasolabial, parcialmente ulcerado	Reticulose pagetoide localizada (doença de <i>Woringer-Kolopp</i>)	CD3+ CD79-
Canino 4	Cocker Spaniel	Fêmea	10	Placa cutânea em região abdominal ventral	Micose fungoide (tumor <i>d'emblée</i>)	CD3+ Pax5-
Canino 5	Dachshund	Macho	14	Hipotricose e alopecia multifocais, com evolução para dermatose eritematosa e esfoliativa generalizada, incluindo alguns nódulos ou placas cutâneas multifocais	Micose fungoide (forma cutânea [fase de placa/micótica])	CD3+ Pax5-
Canino 6	NI ^b	NI	NI	Dermatose eritematosa multifocal, na forma de lesões arciformes	Micose fungoide (forma cutânea [fase eritrodérmica/pré-micótica])	CD3+ Pax5-
Canino 7	Cocker Spaniel	Fêmea	10	Dermatose eritematosa e esfoliativa generalizada, com hipotricose	Micose fungoide (forma cutânea [fase eritrodérmica/pré-micótica])	CD3+ Pax5-
Canino 8	Bulldog Francês	Fêmea	14	Nódulo cutâneo labial, parcialmente ulcerado	Reticulose pagetoide (doença de <i>Woringer-Kolopp</i>)	CD3+ Pax5-
Canino 9	Afghan Hound	Macho	10	Dermatose eritematosa e descamativa generalizada, com hipotricose	Reticulose pagetoide (doença de <i>Ketron-Goodman</i>)	CD3+ Pax5-

Canino 10	Bulldog Francês	Fêmea	11	Dermatose eritematosa generalizada, com alopecia e hipotricose, incluindo alguns nódulos ou placas cutâneas multifocais	Micose fungoide (forma cutânea [fase de placa/micótica])	CD3+ Pax5-
Canino 11	Golden Retriever	Macho	15	Nódulo cutâneo labial	Reticulose pagetoide (doença de <i>Woringer-Kolopp</i>)	CD3+ Pax5-
Canino 12	Bulldog Francês	Macho	8	Despigmentação e ulceração em junção mucocutânea (lábio) e lesão ulcerativa na superfície dorsal da língua	Micose fungoide (formas mucocutânea e ulcerativa da mucosa oral)	CD3+ Pax5-
Canino 13	Bulldog Francês	Macho	11	Dermatose eritematosa generalizada, com hipotricose, incluindo placas, nódulos e massas cutâneas, eritematosas, ulceradas e multifocais	Micose fungoide (forma cutânea [fase tumoral])	CD3+ Pax5-
Canino 14	Cocker Spaniel	Fêmea	7	Despigmentação e ulceração das junções mucocutâneas (labial, nasolabial, palpebral e anal)	Micose fungoide (forma mucocutânea)	CD3+ Pax5-
Canino 15	Shih-Tzu	Fêmea	12	Dermatose eritematosa generalizada, na forma de máculas, pápulas, nódulos e placas cutâneas, descamativas e parcialmente ulceradas, com alopecia e hipotricose	Micose fungoide (forma cutânea [fase de placa/micótica])	CD3+ Pax5-
Canino 16	Shih-Tzu	Fêmea	6	Dermatose eritematosa multifocal, na forma de lesões arciformes em abdômen ventral, região inguinal e face medial dos membros pélvicos	Micose fungoide (forma cutânea [fase eritrodérmica/pré-micótica])	CD3+ Pax5-
Canino 17	SRD	Fêmea	8	Dermatose descamativa generalizada e variavelmente eritematosa, com alopecia e hipotricose	Micose fungoide (forma cutânea [fase eritrodérmica/pré-micótica])	CD3+ Pax5-

*IHQ = imuno-histoquímica. **cão necropsiado: Canino 1: metástases em linfonodos (inguinais superficiais e ilíacos internos). ^aSRD = sem raça definida. ^bNI = não informado.

Tabela 2 – Achados epidemiológicos e anatomopatológicos dos casos de linfoma cutâneo não epiteliotrópico em cães

Caso	Raça	Gênero	Idade (anos)	Macroscopia	Subclassificação	IHQ*
Canino 1	Fila brasileiro	Macho	2	Múltiplos nódulos cutâneos, hemisféricos, placas ou massas, homoganeamente vermelhas ou rosadas e parcialmente ulceradas, distribuídas multifocalmente pelo corpo, com superfície de corte homoganeamente branca**	Linfoma anaplásico de grandes células T	CD3+ Pax5-
Canino 2	Rottweiler	Macho	2	Duas massas cutâneas, ulceradas e sangrantes, em extremidade distal (região do carpo) de membro torácico direito, com superfície de corte homoganeamente branca**	Linfoma de células T periféricas inespecífico	CD3+ Pax5-
Canino 3	Pastor Alemão	Macho	16	Massa cutânea ulcerada, em região pré-escapular direita**	Linfoma anaplásico de grandes células T	CD3+ Pax5-
Canino 4	Dachshund	Macho	8	Placa cutânea ulcerada, em membro torácico esquerdo (ao nível do cotovelo), com superfície de corte moteada de branco e marrom	Linfoma da zona marginal do tecido linfóide associado à mucosa (MALT)	CD3- Pax5+
Canino 5	Cocker Spaniel	Fêmea	7	Nódulo cutâneo interdigital, difusamente vermelho, localizado no membro torácico esquerdo e com superfície de corte branca	Granulomatose linfomatoide	CD3+ ^a Pax5+ ^b
Canino 6	SRD ^c	Fêmea	2	Placa cutânea, com superfície de corte brancacenta	Linfoma anaplásico de grandes células T	CD3+ Pax5-
Canino 7	SRD	Macho	10	Placas cutâneas alopecicas e multifocais, com superfície de corte brancacenta	Linfoma anaplásico de grandes células T	CD3+ Pax5-
Canino 8	Pit Bull	Macho	9	Nódulo subcutâneo em região torácica direita, com superfície de corte branca	Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea	CD3+ Pax5-
Canino 9	Cocker Spaniel	Macho	10	Nódulo cutâneo labial, parcialmente ulcerado	Linfoma de células T periféricas inespecífico	CD3+ Pax5-
Canino 10	Chow-Chow	Macho	10	Placa cutânea parcialmente ulcerada, em membro pélvico	Linfoma de células T periféricas	CD3+ Pax5-

					inespecífico	
Canino 11	Beagle	Macho	11	Placa cutânea parcialmente ulcerada, em tórax	Linfoma de células T periféricas inespecífico	CD3+ Pax5-
Canino 12	SRD	Macho	14	Nódulos cutâneos multifocais	Linfoma anaplásico de grandes células T	CD3+ Pax5-
Canino 13	Pit Bull	Fêmea	5	Placas subcutâneas cervicais e espessamento difuso do tecido subcutâneo, ao longo da região ventral do tronco, incluindo alguns nódulos em face lateral direita do tórax**	Linfoma difuso de grandes células B – variante imunoblástica	CD3- Pax5+
Canino 14	NI ^d	NI	NI	Nódulos cutâneos multifocais	Linfoma anaplásico de grandes células T (padrão epitelioide- <i>like</i>)	CD3+ Pax5-
Canino 15	NI	NI	NI	Nódulo cutâneo parcialmente ulcerado	Linfoma anaplásico de grandes células T	CD3+ Pax5-
Canino 16	NI	NI	NI	Nódulos subcutâneos multifocais em tronco, com superfície de corte homogeneamente branca	Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea	CD3+ Pax5-
Canino 17	SRD	Macho	6	Massa subcutânea com tratos drenantes (líquido serossanguinolento), em região pré-escapular direita, com extensão cervical, torácica e para a região cranial dos antebraços	Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea	CD3+ Pax5-
Canino 18	Pug	Fêmea	10	Pápulas e nódulos subcutâneos em pálpebras, vulva e cauda, branco-amarelados, à superfície de corte, evoluindo com o surgimento de placas multifocais na região dorsal do tronco	Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea	CD3+ CD20-
Canino 19	SRD	Fêmea	7	Nódulos e placas cutâneas, ulceradas, em tórax, abdômen ventral, região inguinal e face medial de membro pélvico esquerdo, com superfície de corte homogeneamente branca**	Linfoma anaplásico de grandes células T	CD3+ Pax5-
Canino 20	Pastor Alemão	Fêmea	12	Nódulos e placas subcutâneas multifocais, em pescoço e tronco, com superfície de corte	Linfoma difuso de grandes células B – variante	CD3- CD20+

				homogeneamente vermelha**	imunoblástica	
Canino 21	Dachshund	Macho	7	Nódulos e placas cutâneas, homogeneamente vermelhas e alopecicas, nas regiões cervical e abdominal ventral, inguinal e face medial de membro pélvico direito, com superfície de corte branca	Linfoma anaplásico de grandes células T (padrão epitelióide-like)	CD3+ CD20-

*IHQ = imuno-histoquímica. **cão necropsiado: Canino 1: metástases em linfonodos (cervicais, inguinais superficiais e poplíteos), coração, esôfago, estômago e intestinos; Canino 2: metástases em linfonodos (axilares e pré-escapular direito), baço, pulmões, diafragma, intestino delgado (jejuno) e coração; Canino 3: metástases em coração e linfonodo (axilar direito); Canino 13: metástases em linfonodo pré-escapular direito e coração; Canino 19: metástases em linfonodos (axilares), coração, língua, tonsilas e esôfago; Canino 20: metástase em linfonodo inguinal superficial esquerdo. ^aCD3 = imunomarcção aleatória de linfócitos reativos. ^bPax5 = imunomarcção aleatória de linfócitos neoplásicos. ^cSRD = sem raça definida. ^dNI = não informado.



Figs.1-4. Micose fungoide, forma cutânea, pele, cão. **(1)**. Fase pré-micótica ou de mancha. Dermatose eritematosa multifocal, na forma de lesões arciformes, em abdômen ventral, região inguinal e face medial dos membros pélvicos. **(2)**. Fase pré-micótica ou de mancha. Dermatose descamativa generalizada e variavelmente eritematosa, com alopecia e hipotricose. **(3)**. Fase micótica ou de placa. Além de um quadro eritodérmico generalizado, com alopecia e hipotricose, podem ser observadas diversas placas, igualmente eritematosas, descamativas e ulceradas, distribuídas multifocalmente pelo corpo. **(4)**. Fase tumoral. Presença de massas, eritematosas, ulceradas e exsudativas, multifocais em face.



Fig.5. Micose fungoide, tumor *d'emblée*, pele, cão. Placa solitária, recoberta por pele parcialmente ulcerada, localizada em membro pélvico direito, ao nível da articulação do joelho (seta). *Inset*. Superfície de corte da lesão excisada. Note que ela é homogeneamente branca.



Fig.6. Micose fungoide, forma mucocutânea, pele, cão. Há despigmentação e ulceração da região nasolabial. Lesões similares foram também observadas nas junções mucocutâneas labial, palpebral e anal (não contempladas na foto).

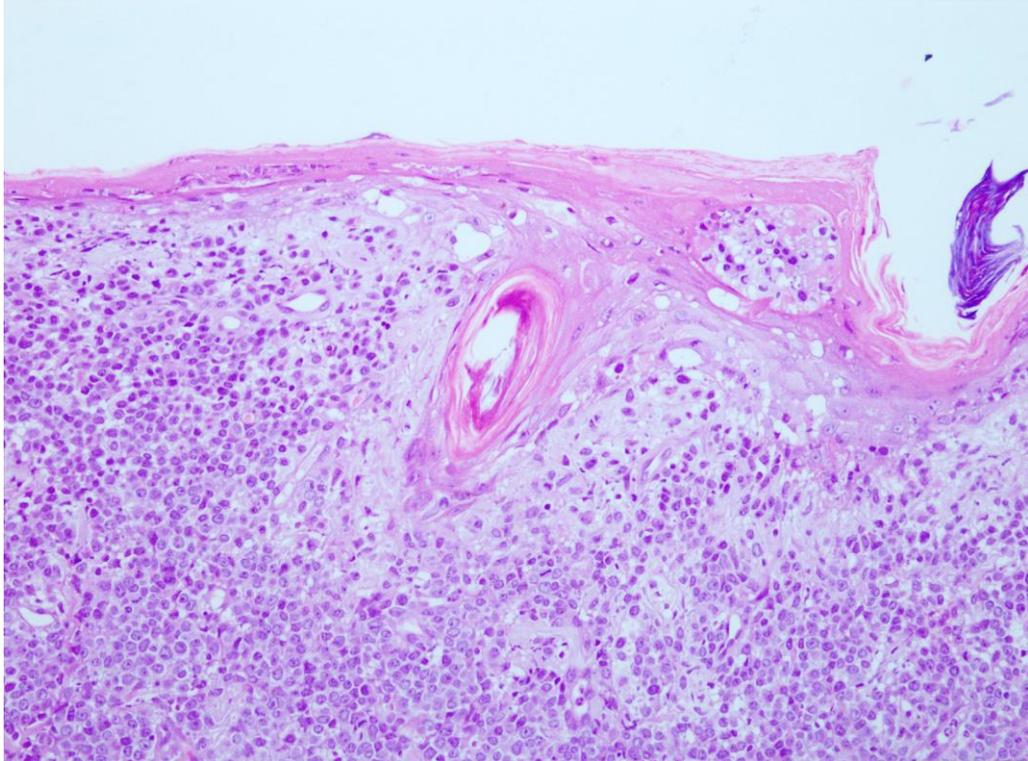


Fig.7. Micose fungoide, pele, cão. Note que os linfócitos neoplásicos obliteram difusamente a derme superficial e invadem a epiderme em forma de agregado, o que caracteriza um microabscesso de Darier-Pautrier, achado clássico desse tipo de linfoma. Hematoxilina-Eosina, obj.20x.

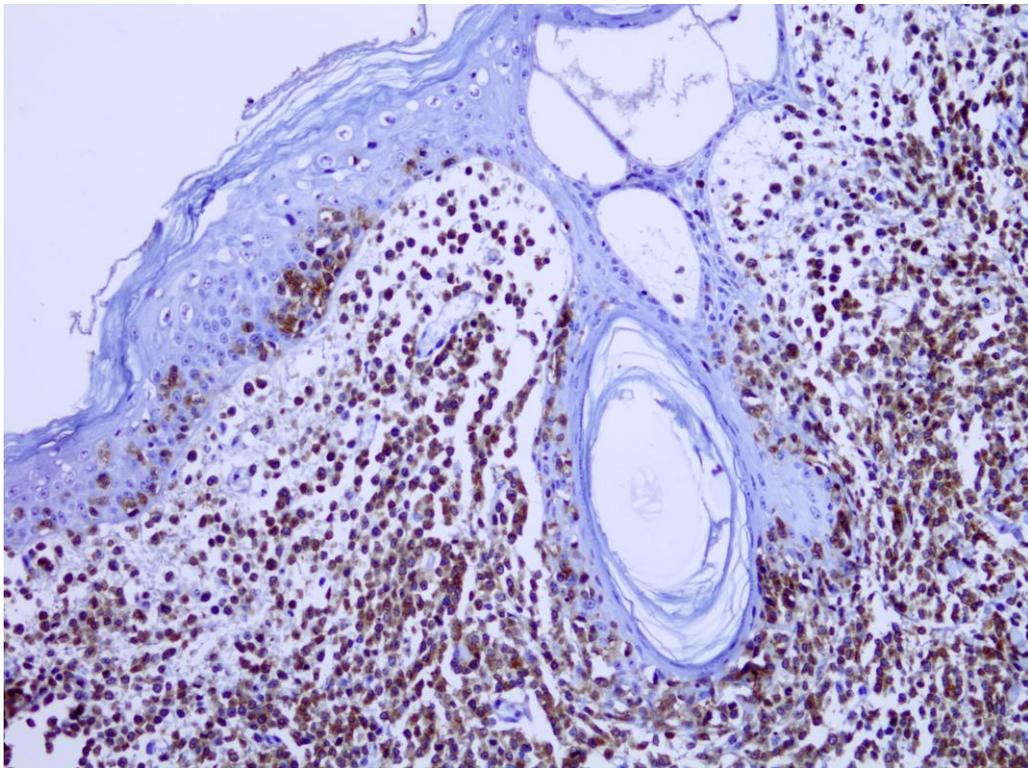


Fig.8. Micose fungoide, pele, cão. Linfócitos neoplásicos intensamente imunomarcados para CD3. A invasão da epiderme e do epitélio anaxial podem ser facilmente notadas. Técnica de imuno-histoquímica, obj.20x.

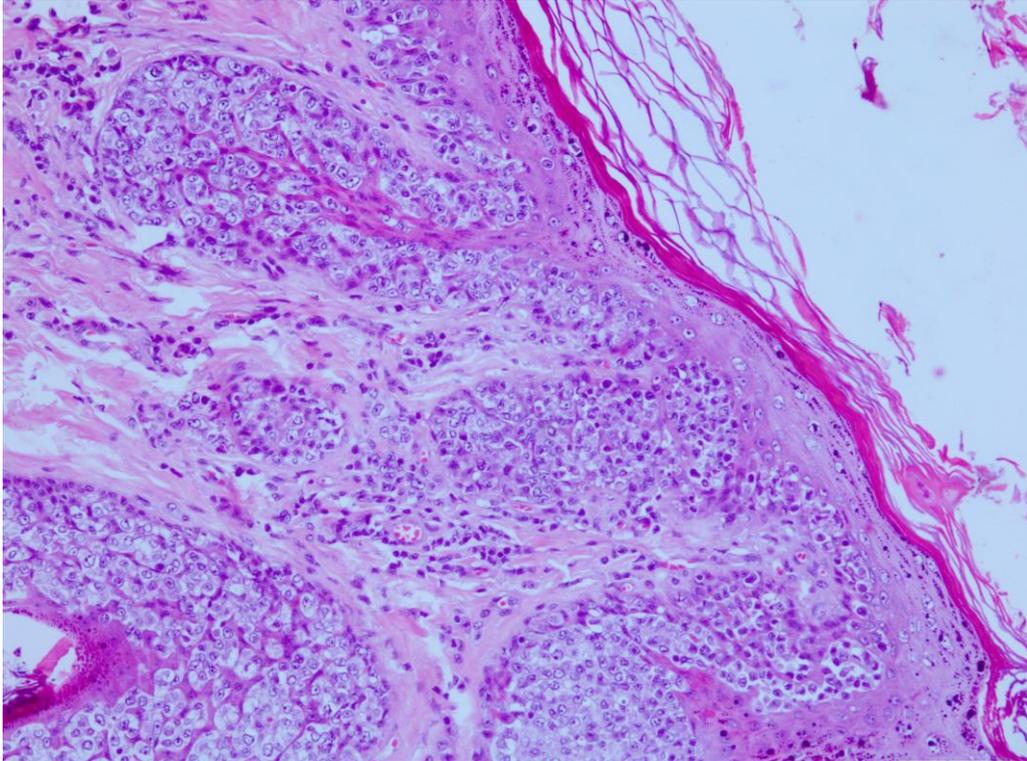


Fig.9. Reticulose pagetoide, pele, cão. População neoplásica quase que exclusivamente confinada à epiderme e ao epitélio anexial, configurando um achado característico desse tipo de linfoma. Os linfócitos neoplásicos são grandes, têm citoplasma claro ou pálido e formam ninhos ou cordões, separados pelos queratinócitos remanescentes. Hematoxilina-Eosina, obj.20x.

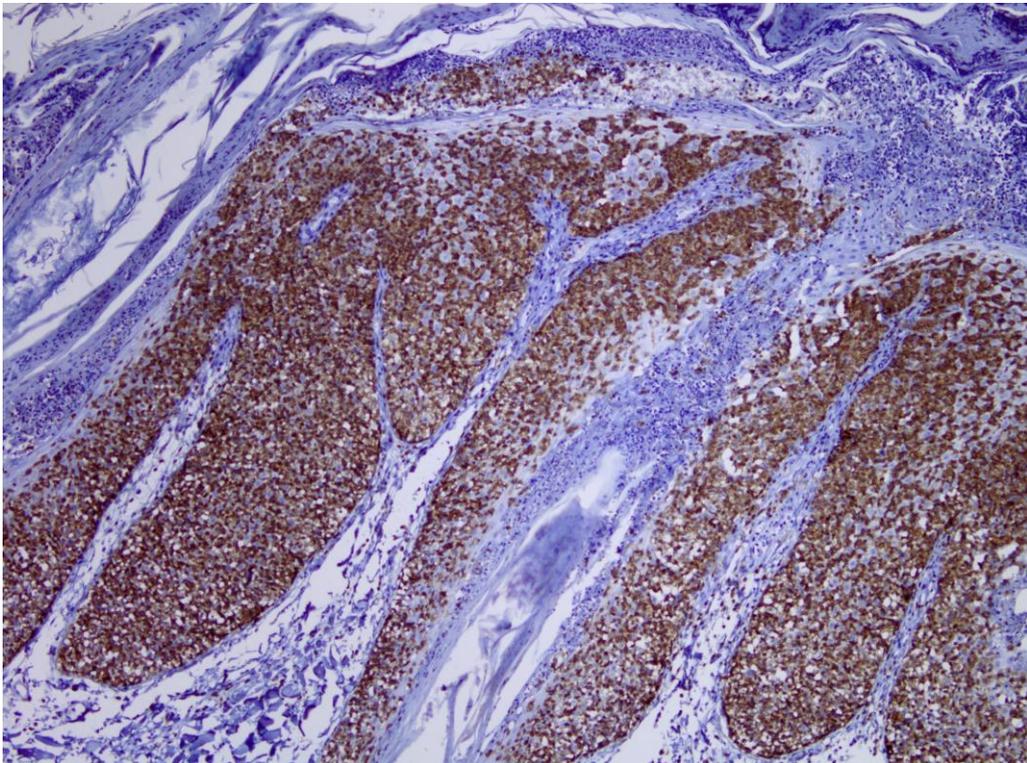


Fig.10. Reticulose pagetoide, pele, cão. Linfócitos neoplásicos com intensa imunomarcagem citoplasmática para CD3, confirmando sua origem em células T e destacando a localização majoritária da população neoplásica. Técnica de imuno-histoquímica, obj.10x.



Fig.11. Linfoma cutâneo anaplásico de grandes células T, pele (abdômen ventral, região inguinal e face medial de membro pélvico esquerdo), cão. Presença de nódulos e placas, multifocais e recobertas por pele parcial ou totalmente ulcerada.



Figs.12-13. Linfoma cutâneo anaplásico de grandes células T, pele, cão. (12). Abdômen ventral, região inguinal e face medial de membro pélvico direito, com diversos nódulos, homogeneamente vermelhos, incluindo alguns que coalescem formando uma grande placa. (13). Região cervical ventral do cão visto na imagem anterior. Podem ser observados nódulos idênticos aos previamente descritos, o que reflete o padrão predominantemente múltiplo e multifocal dessa forma de câncer.

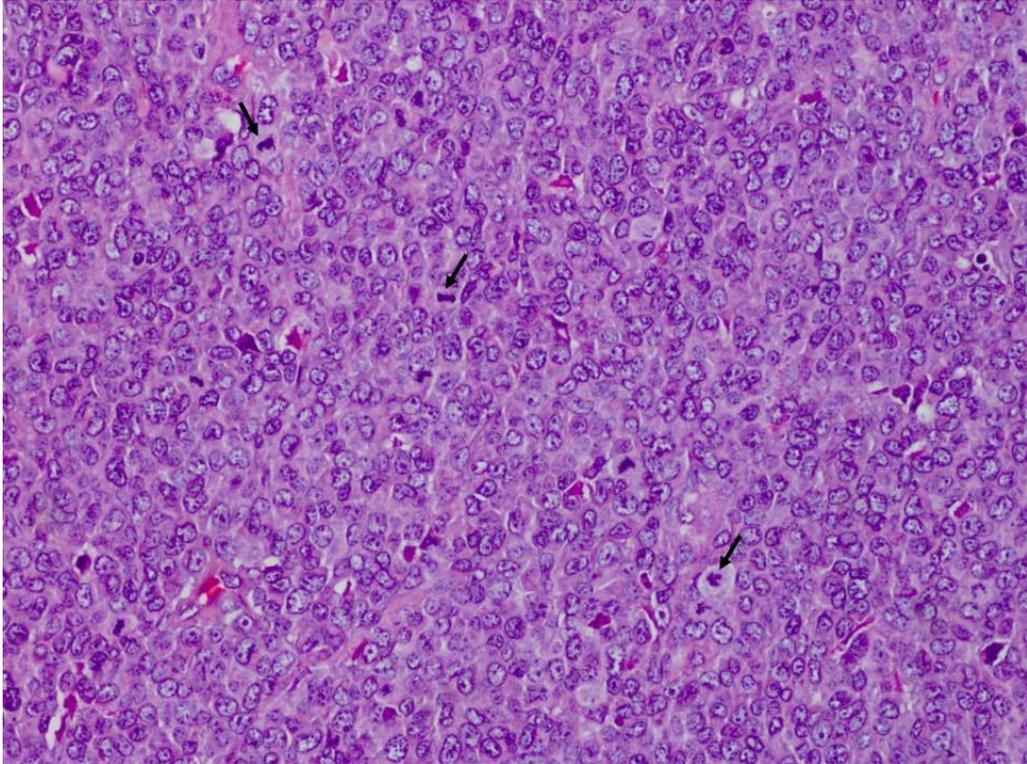


Fig.14. Linfoma cutâneo anaplásico de grandes células T, pele, cão. Grandes linfócitos neoplásicos, organizados em manto. Há marcada variação na morfologia nuclear. Note que os núcleos são formados por cromatina frouxa e têm nucléolos únicos ou múltiplos, basofílicos e evidentes. Adicionalmente, podem ser notadas diversas figuras de mitose (setas). Hematoxilina-Eosina, obj.40x.

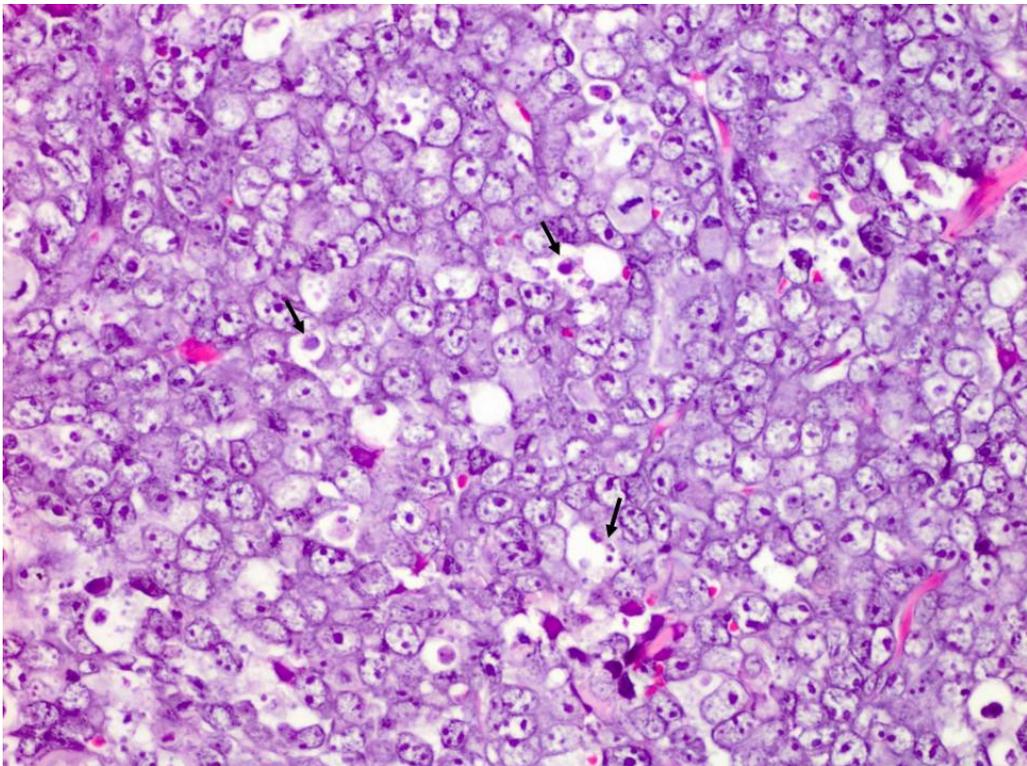


Fig.15. Linfoma anaplásico de grandes células T (padrão epitelióide-like), pele, cão. População linfoide neoplásica acentuadamente atípica, lembrando um carcinoma indiferenciado. Note que os linfócitos neoplásicos têm limites celulares predominantemente indistintos e núcleos redondos ou ovais, formados por cromatina vesicular. Os nucléolos variam de um a três e são grandes, anfofílicos e conspícuos. Corpúsculos linfocitares são vistos em grande quantidade (setas). Hematoxilina-Eosina, obj.40x.

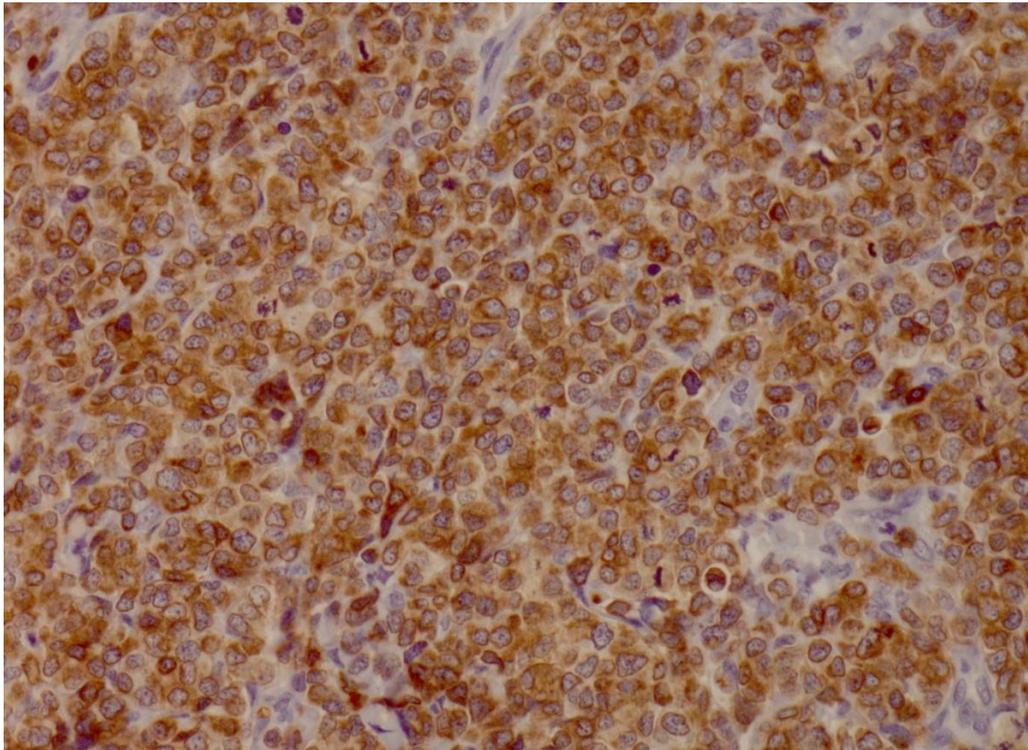


Fig.16. Linfoma anaplásico de grandes células T, pele, cão. Linfócitos neoplásicos com intensa imunomarcagem citoplasmática para CD3. Imuno-histoquímica, obj.40x.

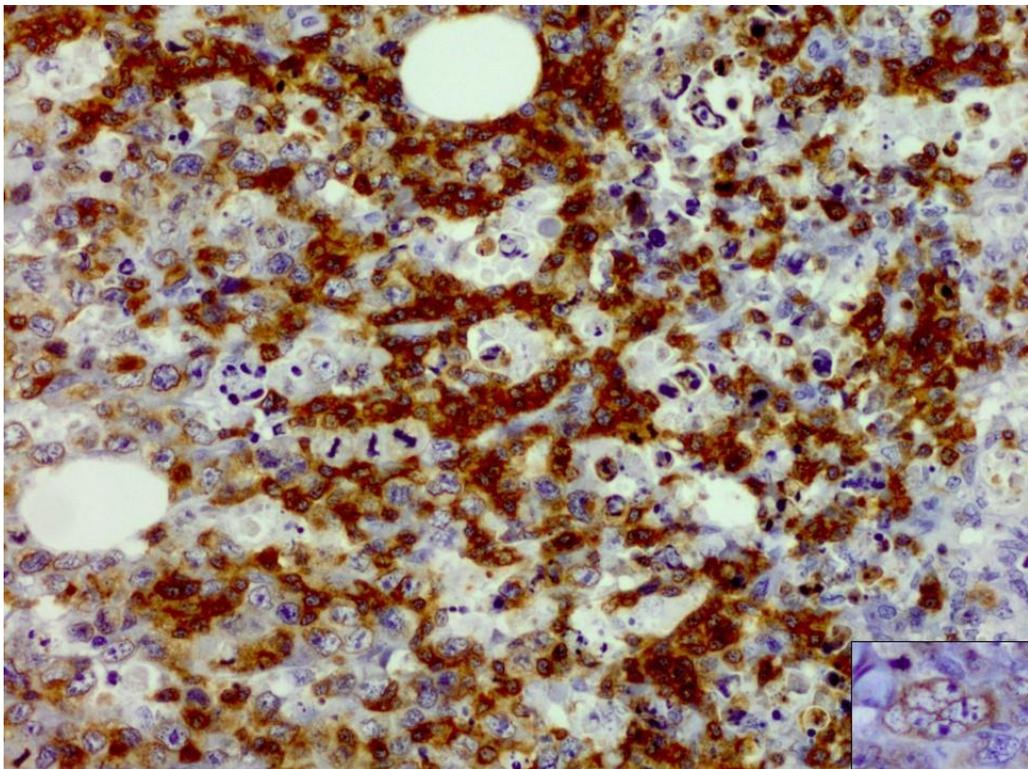


Fig.17. Linfoma anaplásico de grandes células T (padrão epitelióide-like), pele, cão. Apesar de marcadamente atípicos, os linfócitos neoplásicos foram positivos para CD3, confirmando a origem em células T. Técnica de imuno-histoquímica, obj.40x. *Inset.* Linfócito neoplásico multinucleado com imunomarcagem citoplasmática positiva para CD3.

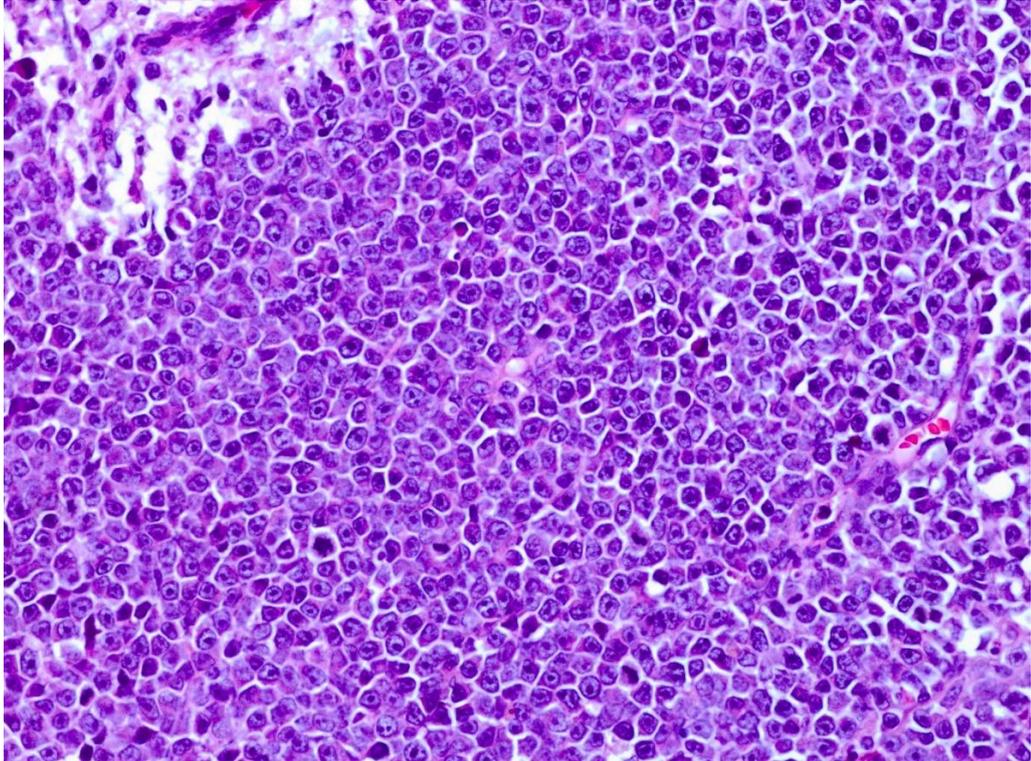


Fig.18. Linfoma cutâneo de células T periféricas inespecífico, pele, cão. População neoplásica monomórfica, sem atipia celular, permitindo facilmente o diagnóstico de linfoma. Note que os linfócitos neoplásicos estão organizados em manto, são médios e formados por pequena quantidade de citoplasma homogêneo e eosinofílico. Têm núcleos redondos ou ovais, centrais e formados por cromatina frouxa. Os nucléolos são únicos, de volumes intermediários, basofílicos e conspícuos. Hematoxilina-Eosina, obj.40x.

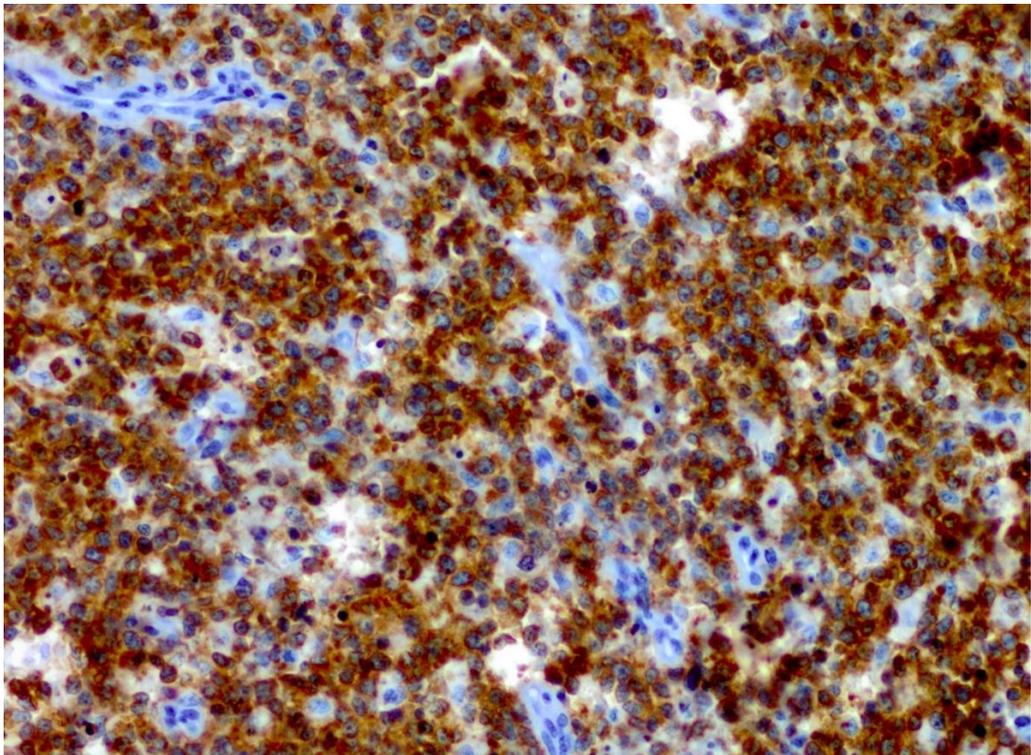


Fig.19. Linfoma de células T periféricas inespecífico, pele, cão. Linfócitos neoplásicos intensamente imunomarcados para CD3. Técnica de Imuno-histoquímica, obj.40x.



Figs.20-21. Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea, tecido subcutâneo, cão. (21). Grande massa subcutânea envolvendo as regiões pré-escapular direita, torácica cranial e cervical ventral, com extensão para a face cranial dos membros torácicos. (22). Visão aproximada da imagem anterior (face lateral direita). Nota-se que a massa é recoberta por pele parcialmente ulcerada e eritematosa, incluindo tratos que drenam líquido serossanguinolento.

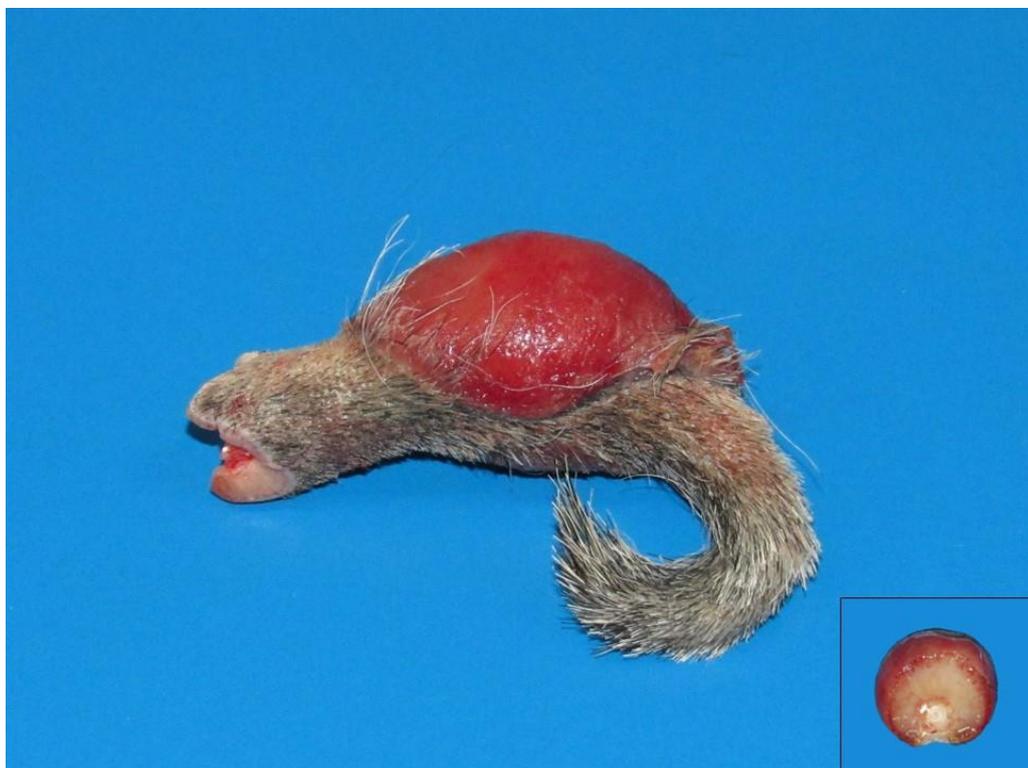


Fig.22. Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea, tecido subcutâneo (cauda), cão. Nódulo subcutâneo, recoberto por pele ulcerada e com tecido de granulação, tornando a superfície natural homogeneamente vermelha. *Inset*. Superfície de corte do nódulo da cauda. O tumor é branco-amarelado e envolve circunferencialmente a vértebra coccígea.

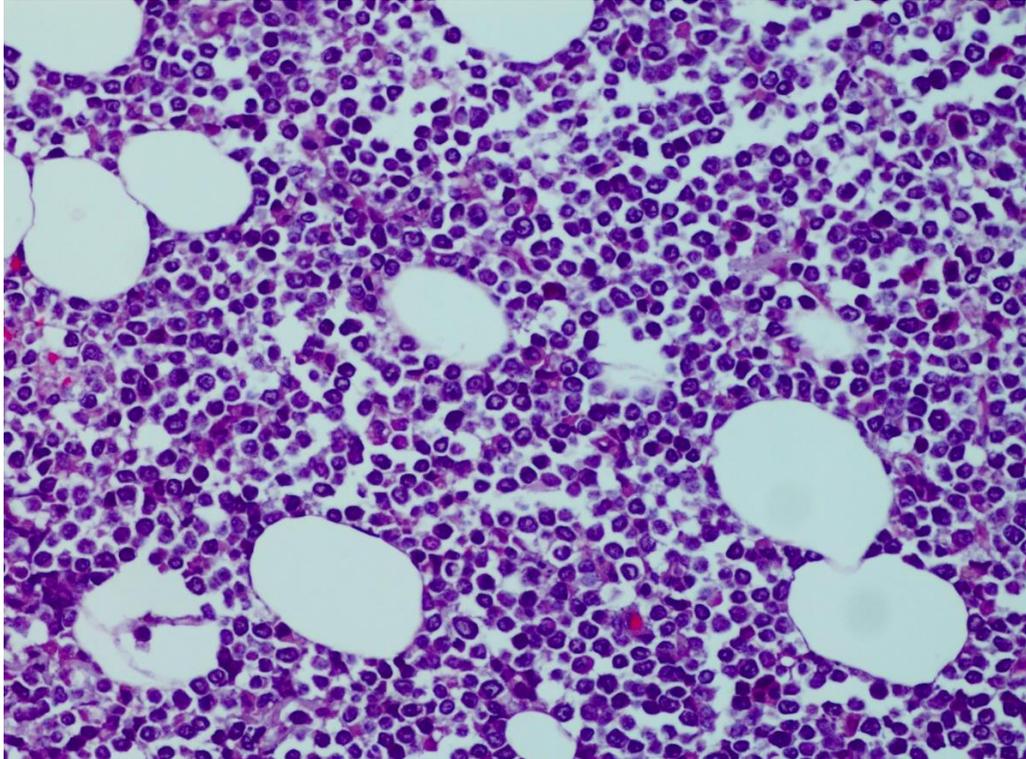


Fig.23. Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea, tecido subcutâneo, cão. Há difusa substituição de boa parte do tecido subcutâneo por linfócitos neoplásicos, restando poucos adipócitos. Os linfócitos são, em sua maioria, pequenos e de citoplasma escasso, homogêneo e eosinofílico. Têm núcleos, em sua maioria, redondos, centrais e formados por cromatina frouxamente arranjada. Possuem nucléolos únicos, pequenos, basofílicos e variavelmente evidentes. Hematoxilina-Eosina, obj.40x.

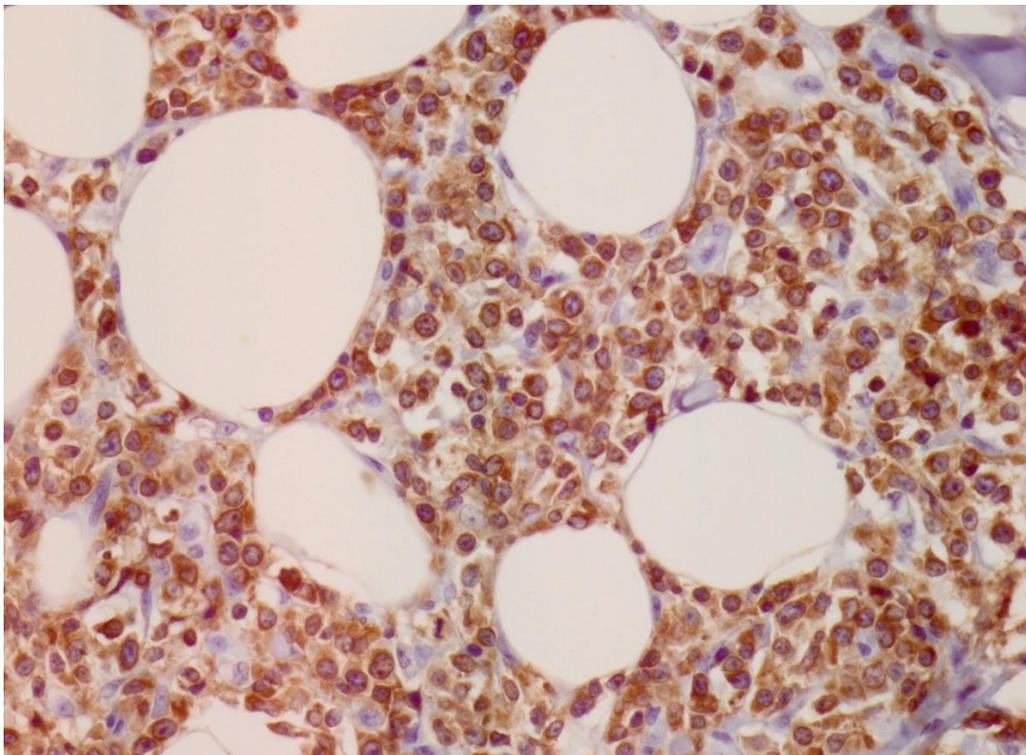


Fig.24. Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea, tecido subcutâneo, cão. Linfócitos neoplásicos com intensa imunomarcção citoplasmática para CD3, confirmando a origem em células T. Técnica de imuno-histoquímica, obj.40x.



Fig.25. Linfoma difuso de grandes células B - variante imunoblástica, tecido subcutâneo do dorso, cão. Presença de nódulos subcutâneos, recobertos por pele eritematosa, incluindo discreta ulceração do nódulo à direita (padrão nodular).



Fig.26. Linfoma difuso de grandes células B - variante imunoblástica, tecido subcutâneo, cão. Superfície de corte homogeneamente vermelha de um dos nódulos subcutâneos observados na Fig. 14. Adicionalmente, é possível notar que a infiltração do tecido subcutâneo forma lobos discretamente delimitados.



Fig.27. Linfoma difuso de grandes células B - variante imunoblástica, tecido subcutâneo em tórax ventral, superfície de corte, cão. Tecido subcutâneo difusa e acentuadamente espessado por um tecido rosado e homogeneamente lobado.

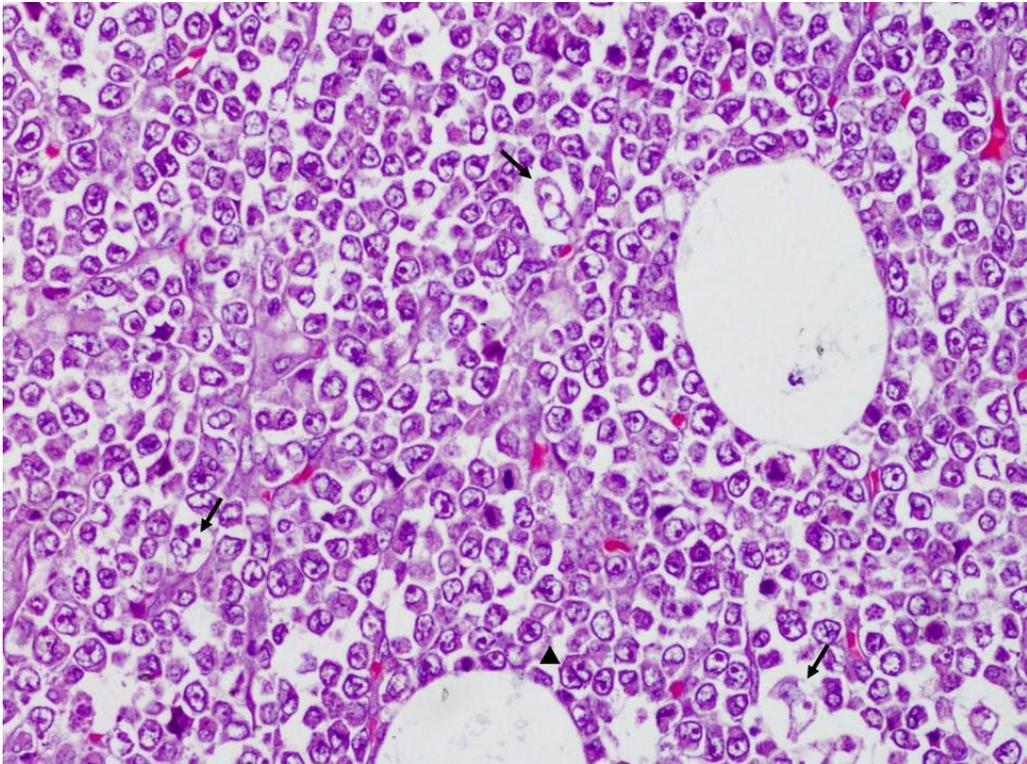


Fig.28. Linfoma difuso de grandes células B - variante imunoblástica, tecido subcutâneo, cão. Densa população de grandes linfócitos neoplásicos, organizados em manto, substituindo difusamente o tecido subcutâneo. Os linfócitos têm núcleos centrais, redondos, ovais ou irregulares e compostos, em sua maioria, de cromatina vesicular. Os nucléolos são únicos, grandes, eosinofílicos e conspícuos. Macrófagos com corpúsculos linfogranulares (setas) evidenciam alta atividade fagocítica. Células binucleadas são eventualmente notadas (cabeça de seta). Hematoxilina-Eosina, obj.40x.

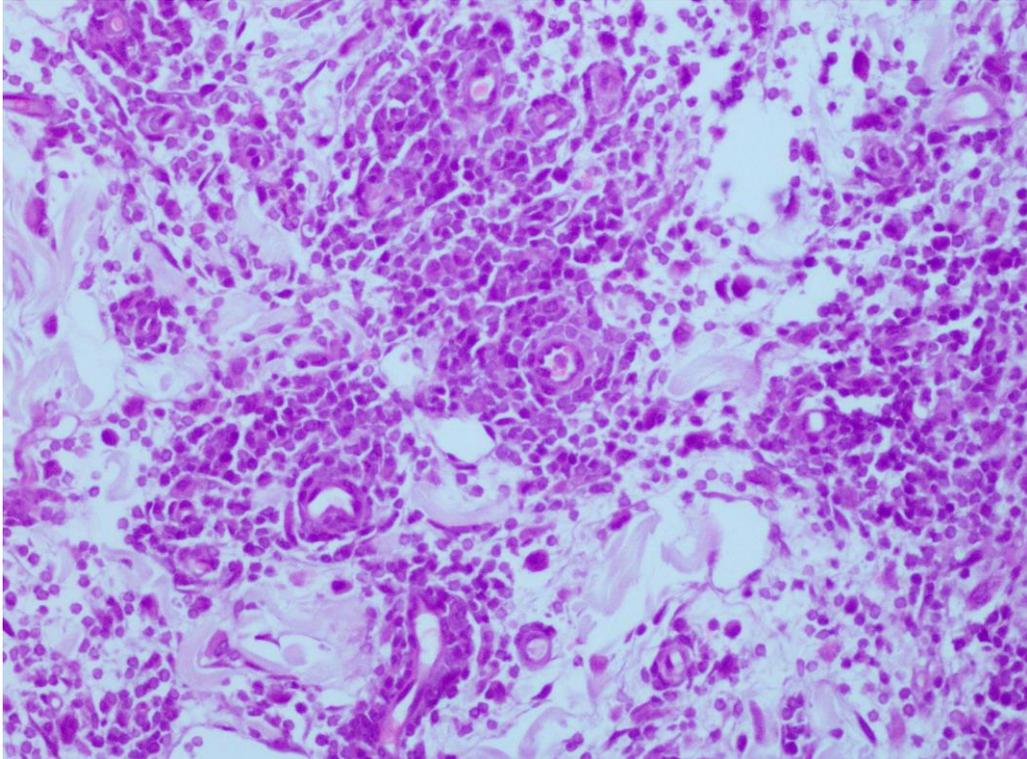


Fig.29. Granulomatose linfomatoide, pele, cão. População mista de linfócitos neoplásicos, linfócitos reativos e histiócitos, organizada em padrão angiocêntrico, achado característico desse tipo de linfoma. Hematoxilina-Eosina, obj.20x.

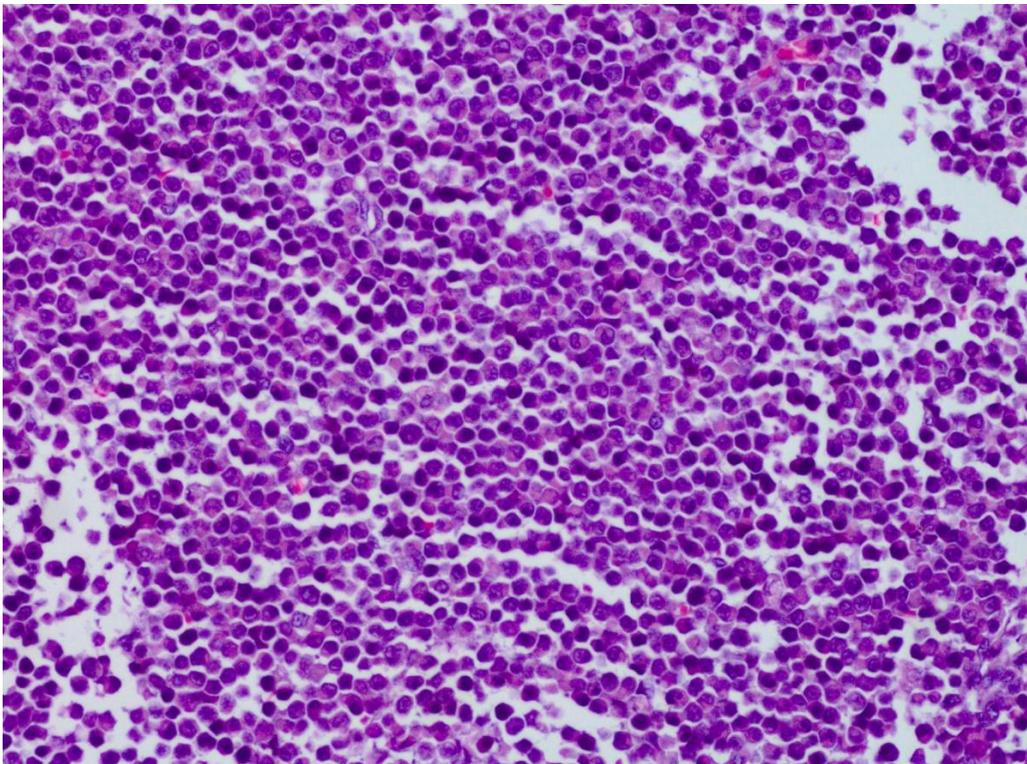


Fig.30. Linfoma da zona marginal do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) - variante linfoplasmocítica, pele, cão. População linfoide neoplásica monomórfica, disposta em manto e com cromatina nuclear mais densamente arranjada, dando ao tumor uma aparência mais escura, diferente do que é tradicionalmente visto na variante convencional desse tipo de linfoma. Os linfócitos neoplásicos são pequenos, de citoplasma escasso, com núcleos redondos e centrais, lembrando pequenos linfócitos maduros ou possuem núcleos excêntricos, em padrão plasmocitoide. Hematoxilina-Eosina, obj.40x.

4 DISCUSSÃO

Nesta tese, estão incluídos dois trabalhos acerca do linfoma cutâneo canino. Os casos incluídos no estudo são provenientes da rotina de necropsias e de biópsias do LPV-UFSM e do Sedivet-LPV-UFSM. Tendo em vista que os linfomas cutâneos de cães representam uma condição incomum ou rara, no objetivo de aumentar o número de casos, diferentes Laboratórios de Diagnóstico Anatomopatológico do Brasil, bem como profissionais autônomos atuantes na área, colaboraram com casos de suas respectivas rotinas. Nossos colaboradores incluem: Axys Análises – Diagnóstico Veterinário e Consultoria Ltda., LPA-UFCG, LHV-UNESP de Jaboticabal, Célula – Laboratório Veterinário e dois médicos veterinários autônomos atuantes na área, residentes no Rio de Janeiro (RJ) e em Belo Horizonte (MG).

O diagnóstico definitivo dos casos de linfoma cutâneo canino foi feito com base nos critérios histológicos da OMS para a classificação dos tumores hematopoiéticos em humanos, e para a classificação dos tumores hematopoiéticos em animais domésticos, considerando suas atualizações mais recentes. A origem celular de cada caso foi determinada por meio de técnica imuno-histoquímica, a qual foi realizada no LAPMOL da FMVZ-USP, laboratório parceiro desse estudo.

O Artigo 1 corresponde a uma revisão de literatura acerca das características anatomopatológicas dos linfomas cutâneos de cães. Ele foi realizado no objetivo de ressaltar que essa condição reúne doenças distintas, bem como, de fornecer as informações existentes na literatura veterinária a respeito dos seus tipos e subtipos, de maneira a auxiliar médicos veterinários patologistas e oncologistas, em suas rotinas diagnósticas.

O Artigo 2 é referente aos achados epidemiológicos, anatomopatológicos e moleculares dos 38 casos de linfoma cutâneo canino que foram incluídos no estudo. Ele teve como objetivo principal melhor caracterizar os linfomas cutâneos não epiteliotrópicos, correlacionando os achados macroscópicos com cada subtipo histológico de linfoma. Tendo em vista que, até o momento, não existem estudos que estabeleçam se existe ou não essa correlação, mantendo o caráter genérico atribuído ao linfomas cutâneos não epiteliotrópicos.

5 CONCLUSÕES

Artigo 1

A manifestação cutânea do linfoma em cães é considerada comum na Europa, mas incomum nos Estados Unidos e no Brasil. Com base na literatura médica humana, o linfoma cutâneo canino é subdividido nas formas epiteliotrópica e não epiteliotrópica. Na forma epiteliotrópica são descritas três apresentações clinicopatológicas distintas, mas já bem estabelecidas. Diferentemente do que é descrito para os linfomas cutâneos não epiteliotrópicos, que podem ocorrer como uma ampla variedade de padrões, tanto clínicos como histopatológicos, sendo pouco caracterizados.

Artigo 2

Com base nos resultados desse estudo é possível inferir que: 1) linfomas cutâneos não epiteliotrópicos caninos são, em sua maioria, originários de linfócitos T; 2) diante da suspeita de linfoma cutâneo não epiteliotrópico em um cão, ao se deparar com lesões cutâneas múltiplas, nodulares ou placoides e predominantes em tronco e membros, é mais provável que na histopatologia o diagnóstico seja consistente com ALTCL; 3) Por outro lado, perante nódulos ou placas cutâneas solitárias, PTCL-NOS será o tipo histológico mais frequentemente visto; 4) quando essas lesões estiverem exclusivamente localizadas no tecido subcutâneo, deve-se primeiramente pensar em SPTCL e, mais raramente, em DLBCL, mas apenas quando a superfície de corte dessas lesões for vermelha ou rosada, visto que, ela é predominantemente branca nos casos de SPTCL.

REFERÊNCIAS

- CARTER, R.F; VALLI, V.E.O; LUMSDEN, J.H. The Cytology, Histology and Prevalence of Cell Types in Canine Lymphoma Classified According to the National Cancer Institute Working Formulation. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 50, p. 154-164, 1986.
- COUTO, C.G. Parte Onze: Oncologia: Linfoma. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2015. p. 1160-1174.
- 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.
- FONTAINE, J; HEIMANN, M; DAY, M.J. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 267-275, 2010.
- FRY, M.M.; MCGAVIN M.D. System lymphatic, bone marrow, blood cells, and the lymphatic system. In: ZACHARY J.F.; MCGAVIN M.D. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. 5th. St. Louis. Elsevier, 2012. p. 734-770.
- GOLDSCHMIDT, M.H.; SHOFER, F.F. Cutaneous lymphosarcoma. In: GOLDSCHMIDT, M.H.; SHOFER, F.F. **Skin Tumors of the Dog and Cat**. 1st. New York. Pergamon Press, 1992. p. 252-264.
- GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J.; AFFOLTER, V.K. Part II: mesenchymal neoplasms and other tumors: lymphocytic tumors. In: GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J.; AFFOLTER, V.K. **Skin Diseases of the Dog and Cat – Clinical and Histopathologic Diagnosis**. 2nd. Iowa. Blackwell Science, 2005. p. 866-893.
- HARRIS, N.L. et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. **Blood**, v. 84, p. 1361-1392, 1994.
- HENDRICK, M.J. 2017. Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 5th. Iowa. John Wiley & Sons, 2017. p. 142-175.
- JAIN, N.C. General Comments: The Leukemia Complex. In: JAIN, N.C. **Schalm's Veterinary Hematology**. Fourth edition. Lea & Febiger, Philadelphia, USA, 1986. p. 838-844.
- LENNERT, K. et al. The Histopathology of Malignant Lymphoma. **British Journal of Hematology**, v. 3, p. 193-203, 1975.
- LUKES, R.J; COLLINS, R.D. Immunologic Characterization of Human Malignant Lymphomas. **Cancer**, v. 34, p. 1488-1503, 1974.
- MAULDIN, E.A.; PETERS-KENNEDY, J. Integumentary System. In: MAXIE, M.G. **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. Vol.1. 6th. Missouri. Elsevier, 2016. p. 509-736.
- MESSICK, J.B; MAYS, M.B.C. Chapter 89: Classification of Lymphomas: Section IX: Hematologic/Hemopoietic Neoplasia-Lymphoid Neoplasia. In: FELDMAN, B.F; ZINKL,

J.G; JAIN, N.C. **Schalm's Veterinary Hematology**. 5th. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000. p. 604-613.

MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E.; KIRK, K.C. Neoplastic and Non Neoplastic Tumors. In: MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E.; KIRK, K.C. **Muller & Kirk's Small Animal Dermatology**. 7th. Missouri. Elsevier, 2013. p. 774-843.

MOORE, P.F.; AFFOLTER, V.K.; KELLER S.M. Canine inflamed nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: a diagnostic conundrum. **Veterinary Dermatology**, v. 24, p. 204-211, 2013.

PONCE, F. A. et al. Morphological Study of 608 Cases of Canine Malignant Lymphoma in France With a Focus on Comparative Similarities Between Canine and Human Lymphoma Morphology. **Veterinary Pathology**, v. 47, p. 414-433, 2010.

RAPPAPORT, H; WINTER, W.J; HICKS, E.B. Follicular Lymphoma. A Re-evaluation of Its Position the Scheme of Malignant Lymphoma, Based on a Survey of 253 Cases. **Cancer**, v. 9, p. 793-821, 1956.

ROSENBERG, S.A. et al. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas Summary and Description of a Working Formulation for Clinical Usage. **Cancer**, v. 49, p. 2112-2135, 1982.

SOUZA, T.M. et al. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. **Ciência Rural**, v.36, p. 555-560, 2006.

SWERDLOW, S.H. et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: SERDLOW, S.H. et al. **WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4th revised. Lyon. IARC, 2017. p. 10-481.

VAIL, D.M.; PINKERTON, M.E.; YOUNG, K.M. Hematopoietic Tumors. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5th. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2013. p. 608-678.

VALLI, V.E. et al. **Histological Classification of Hematopoietic Tumors of Domestic Animals**. Second series, v.8. Washington, USA: Armed Forces Institute of Pathology, 2002. 190p.

VALLI, V.E.; BIENZLE, D.; MEUTEN, D.J.; LINDER, K.E. Tumors of the Hemolymphatic System. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 5th. Ames. John Wiley & Sons, 2017. p. 203-321.

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.

VEZZALI, E. et al. Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 8, p. 38-49, 2009.