

LINFOMA DE CÉLULAS B LOCALIZADO NA CAVIDADE ORAL NUM FELÍDEO –

CASO CLÍNICO

LOCALIZED ORAL B-CELL LYMPHOMA IN A CAT – CLINICAL CASE REPORT

Mestrinho LA^{1,2}, Alves AC², Parreira P², Onça RJ², Sousa MJ²

1- ULHT – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; lisamestrinho@gmail.com

2- SOS Vet Hospital Veterinario, R. Pedro Matos Filipe, Almada, Portugal

Resumo: Um felídeo de 14 anos europeu comum foi apresentado à consulta com história clínica de 1 mês de diminuição de apetite, halitose e deformação facial. O seu estado imunitário foi negativo para FIV e FELV. Os resultados hematológicos e bioquímicos revelaram apenas um aumento de globulinas séricas e a punção aspirativa de agulha fina revelou linfoma localizado sem sinais de envolvimento sistémico nos exames complementares. A cirurgia foi recomendada e consistiu em maxilectomia rostral unilateral, excisão labial, enxerto labial de avanço e colocação de tubo esofágico. O resultado histopatológico revelou linfoma de baixo índice mitótico e os exames imunohistoquímicos revelaram positividade ao marcador CD79a, um marcador de células B. O tumor foi classificado em Estádio I pelo sistema de estadiamento de linfoma felino. Apesar dos resultados histopatológicos sugerirem uma resposta pobre à quimioterapia, iniciou-se um protocolo terapêutico com ciclofosfamida, vincristina e prednisolona. Dois meses após o diagnóstico e seis semanas após início de quimioterapia o animal revelou anorexia e no exame ecográfico de controlo foram detectadas metástases. O gato foi hospitalizado e morreu uma semana depois. O prognóstico de linfoma localizado no gato é desconhecido devido à sua rara ocorrência. Está recomendado o controlo local do tumor com cirurgia ou radioterapia combinadas ou não com quimioterapia. Apesar da sobrevivência do animal ter sido breve após o tratamento cirúrgico os proprietários ficaram satisfeitos com o aumento de qualidade de vida após cirurgia.

Abstract: A 14 year old male domestic short-hair cat presented for consult with one month history of decreased appetite, halitosis and face deformation. FIV or FeLV status infection was negative. Normal haematology and biochemistry revealed increased globulins. Fine needle aspiration revealed localized lymphoma without signs of systemic involvement in complementary exams (chest X rays and abdominal ultrasound). Surgery was recommended and consisted of unilateral rostral maxillectomy, lip excision, advancement flap reconstruction and esophagostomy tube placement. Histopathology revealed low mitotic level lymphoma and immunohistochemistry revealed positive result to CD79a marker, a B cell lymphoma indicator. Submandibular ganglion was clean and the tumor was classified as Stage I by the feline lymphoma staging system. Although the results suggested poor response to chemotherapy the treatment protocol with cyclophosphamide, vincristine and prednisolone was initiated. Two months after the diagnosis and 6 weeks of the beginning of medical treatment the cat became anorectic and liver metastasis were detected by ultrasound. The cat was hospitalized and died one week later. The prognosis of oral lymphoma in the cat is unknown because of its rare occurrence. Local control with aggressive surgery and eventually radiotherapy associated with chemotherapy is recommended. Although the animal endured short term survival the owners were satisfied with the increased but brief quality of life after surgery.

INTRODUÇÃO

O linfoma é o tumor diagnosticado com maior frequência em gatos constituindo cerca de 30% do total das neoplasias felinas⁽³⁾. Trata-se de um tumor de linfócitos pelo que atinge o sistema hematopoiético: baço, gânglios linfá-

ticos ou mesmo medula óssea, mas pode ter origem em quase todos os tecidos do organismo onde exista tecido linfóide. No gato os tumores orais constituem cerca de 3% de todos os tumores de ocorrência espontânea na cavidade oral. Com esta localização são diagnosticados

com maior frequência o carcinoma espinocelular e o fibrossarcoma. O linfoma primário localizado é considerado raro e de prognóstico desconhecido⁽⁶⁾.

O presente trabalho consiste no relato de um caso clínico de linfoma de células B de origem maxilar num gato de 14 anos de estado imunitário negativo para o vírus FeLV.

CASO CLÍNICO

O presente caso clínico descreve um felídeo, europeu comum, macho, 14 anos de idade e 3,5kg de peso vivo. Foi referido para consulta no hospital veterinário pelo veterinário assistente com história clínica de 1 mês de diminuição de apetite, halitose e deformação facial. Tinha sido medicado pelo mesmo com amoxicilina potenciada com ácido clavulânico (Synulox®, Pfizer) na dose de 12,5mg/kg peso vivo b.i.d. durante um período de 2 semanas e cetoprofeno (Romefen®, Merial) na dose de 1mg/kg peso vivo s.i.d. durante 1 semana sem verificação de qualquer melhoria clínica.

O exame clínico revelou bom estado geral embora a dona tivesse relatado perda de peso nestas últimas semanas mas que não tinha sido contabilizado. O felídeo apresentava uma massa não circunscrita na hemi-face esquerda com envolvimento gengival, maxilar rostral e labial, com deformação facial consequente. Apesar da deformação oral o animal não apresentava dor ao toque embora apresentasse halitose e um foco de necrose na mucosa labial (Fig.1).



Figura 1 – Massa não circunscrita com foco necrótico na região labial.

As análises hematológicas incluindo exame microscópico do esfregaço de sangue periférico revelaram resultados dentro da normalidade. O painel bioquímico geral revelou hiperglobulinemia (Glob, 8,30 g/dl, valores de referência 2,8-5,1 g/dl) e ligeira azotemia (BUN, 41 mg/dl, valores de referência 14-36 mg/dl). O estado imunitário relativamente à infecção pelos retrovírus FIV e FeLV quer por ELISA em teste rápido quer por imunofluorescência indirecta em laboratório revelou-se negativo.

Efectuou-se uma punção aspirativa de agulha fina que revelou linfoma. De seguida foram realizados exames complementares imagiológicos para identificação de possíveis metástases ou sinais sistémicos da neoplasia. Tanto a ecografia abdominal como as radiografias de tórax em 3 planos não revelaram evidência de metastização ou sinais de algum tumor primário, uma vez que o linfoma tem uma tendência para ser uma neoplasia sistémica. Face à evidência de linfoma localizado este foi classificado pelo sistema de estadiamento de linfoma felino como estágio 1, tumor extranodal localizado⁽¹³⁾.

Face à indisponibilidade de radioterapia, indicada como abordagem inicial para linfoma localizado e face à necessidade de caracterização do tipo de tumor em questão apresentou-se a possibilidade ao proprietário da realização de cirurgia.

O animal foi anestesiado utilizando como pré-medicação uma combinação de morfina (Morfina 1%®, Braun) na dose de 0,25mg/kg peso vivo com medetomidina (Domitor®, Pfizer) a 5 µg/kg peso vivo intra-muscular, seguido de indução com propofol (Propofol 1%®, Braun) e manutenção com isoflurano. O controlo de dor foi complementado com bloqueio loco-regional do nervo maxilar com lidocaína (Lidocaína 1%®, Braun) e foi administrado carprofeno (Rimadyl®, Pfizer) a 4mg/Kg peso vivo subcutâneo. Como antibioterapia foi administrado amoxicilina potenciada com ácido clavulânico a 12,5mg/kg peso vivo. A cirurgia consistiu em maxilectomia rostral unilateral, excisão labial, enxerto labial de avanço e colocação de tubo esofágico (Fig. 2).



Figura 2 – Aspecto final da extirpação cirúrgica do tumor.

O animal recebeu alta hospitalar 48h após o procedimento cirúrgico com a manutenção da antibioterapia anteriormente preconizada, patch de fentanilo 25µg (Durogesic®, Janssen Cilag) em associação com cetoprofeno na dose anteriormente referida para controlo da dor pós operatória.

Os resultados histopatológicos revelaram linfoma de baixo índice mitótico e os exames imunohistoquímicos revelaram positividade ao marcador CD79a, um marcador de linfoma de células B. A imunofenotipagem sugeria uma resposta pobre a tratamento quimioterápico no entanto face à forte possibilidade de recidiva local e/ou disseminação iniciou-se o protocolo quimioterápico COP (Protocolo Wisconsin). Ciclofosfamida (Endoxan®, Baxter) na dose de 300mg/m², via oral cada 3 semanas, vincristina (Vincristina®, Teva) na dose de 0,75 mg/m², via endovenosa cada 3 semanas, prednisolona (Lepicortinolo®, Decomed farmaceutica) 2 mg/kg via oral uma vez por dia continuamente.

Dois meses após o diagnóstico e 6 semanas após início do tratamento médico o gato voltou a consulta com anorexia. Os exames complementares realizados revelaram aumento das enzimas hepáticas e a imagem ecográfica revelou alteração de ecogenicidade hepática e padrão nodular compatível com infiltração metastática.

O gato foi hospitalizado e morreu 1 semana após internamento.

Embora o tempo de vida pós cirúrgico deste animal tenha sido breve os proprietários ficaram

satisfeitos com o aumento da qualidade de vida do animal após diagnóstico e início de tratamento médico.

DISCUSSÃO

O linfoma no gato pode ser classificado com base na sua localização anatómica e critérios histopatológicos. Existem vários sistemas de classificação anatómica de linfoma no gato. Em termos gerais é subdividido em alimentar, mediastínico, multicêntrico, nodal, leucémico e extra-nodal, quando este se encontra circunscrito a uma determinada localização quer esta seja nasal, renal, cutânea, ou mesmo a nível do sistema nervoso central. Esta classificação muitas vezes não contempla outros factores importantes tais como histológicos, genéticos, imunológicos ou de comportamento e apresentação clínicos. Daí que as classificações actuais variem entre autores. O estudo imunofenotípico e a classificação histológica destes tumores assumem importância na medida em que propiciam informação não só acerca do prognóstico do animal como orientam na melhor escolha de tratamento quer este seja médico ou cirúrgico.

O vírus da leucemia felina (FeLV) é um dos factores predisponentes ou mesmo agente causador. Num estudo realizado por Jackson et al ⁽⁴⁾ concluiu-se que em 70 casos de linfoma 54% eram FELV-positivos por imunohistoquímica e 74% de casos FELV-positivos através da pesquisa de DNA viral por PCR. Nesse mesmo estudo 67% eram tumores de células T e 27% de células B. O vírus da imunodeficiência felina (FIV) é considerado um também um factor predisponente ⁽⁴⁾, estando mais associado ao fenótipo B ⁽¹⁾.

Devido ao rastreio apertado para FeLV no final da década de 70 e à introdução da vacinação na década de 80, a incidência de tumores relacionados directamente com este retrovírus tem diminuído ao longo dos anos. Apesar desde facto o linfoma continua a ser o tumor mais prevalente em gatos e proporcionalmente o linfoma não associado a FeLV em animais mais idosos tem aumentado, especialmente a forma alimentar ⁽⁵⁾.

Os sinais clínicos de linfoma dependem da sua localização e extensão da doença. No caso de linfoma extra-nodal a sintomatologia está directamente relacionada com o local afectado. Neste caso a localização oral envolveu apenas deformação facial e anorexia.

O diagnóstico deve envolver exames hematólogicos, bioquímicos, rastreio para FIV e FeLV, biopsia e punção medular que pode estar indicada em determinados casos de envolvimento sistémico. Todos os exames complementares de diagnóstico foram efectuados neste animal a fim de proceder a um estadiamento tumoral adequado uma vez que o linfoma é um tumor que pode assumir um comportamento disseminado.

As amostras citológicas e histológicas podem ser avaliadas por técnicas histoquímicas e imunohistoquímicas que determinam o fenótipo do linfoma em questão (células B ou T). Permitem também determinar o grau de proliferação tumoral ou mesmo o subtipo histológico (grau alto ou baixo). Em geral os linfomas de baixo grau têm tendência para ocorrer em gatos de idade mais avançada (mais de 10 anos) e tumores de alto grau tendem a ocorrer em gatos mais jovens (menos de 6 anos). Para tumores de linfócitos B observa-se positividade para marcadores tais como CD79a, CD20, CD10, CD32 ou CD38. Estes dados correspondem aos achados histológicos e imunohistoquímicos reportados neste caso clínico assim como idade e estado imunitário do animal em questão.

Embora a classificação histológica e imunohistoquímica se encontrem disponíveis, não se estabeleceu ainda uma relação directa com o prognóstico no gato ao contrário da espécie humana^(7, 9, 11, 13).

O estadiamento tumoral segue as regras da WHO (World Health Organization) e é similar ao sistema utilizado no cão embora seja menos predictivo em termos de prognóstico devido à sua grande variedade de tipos e localizações anatómicas.

Em termos gerais os felídeos não demonstram uma resposta a tratamento, tempo de remissão ou taxa de sobrevivência, tão longa como as demonstradas em canídeos com linfoma e os tempos de sobrevivência são de aproximada-

mente 4 ou 6 meses⁽¹²⁾, no entanto os gatos que atingem a remissão podem atingir tempos de sobrevivência mais longos (1 ano ou mais). A localização oral é rara no gato e não existem estudos em número suficiente para que se esclareçam as questões relacionadas com resposta a tratamento. No entanto, por proximidade anatómica poder-se-á referir que o linfoma nasal possui o melhor prognóstico com tratamento por radioterapia especialmente em gatos negativos para FeLV possuindo tempos de sobrevivência de até 1,5 anos⁽¹²⁾. Existem contudo relatos de casos clínicos isolados na bibliografia que referem diferentes tempos de sobrevivência para linfoma oral. Em um caso de linfoma mandibular o tempo de sobrevivência do animal reportado com quimioterapia e radioterapia foi de 147 dias⁽⁸⁾, 28 semanas sem recidiva durante 28 meses após cirurgia⁽¹⁰⁾, 47 semanas de remissão em um caso de localização maxilar e 9 semanas em um caso com localização mandibular após radioterapia combinada com quimioterapia⁽²⁾. No presente caso o animal sobreviveu 8 semanas desde o estabelecimento do diagnóstico e 12 semanas desde a detecção dos sinais clínicos, um tempo inferior aos relatos apresentados. Este facto poderá ser explicado pela indisponibilidade de tratamento por radioterapia que poderia ser, neste caso, a melhor opção de tratamento.

CONCLUSÃO

O linfoma de células B pode ocorrer espontaneamente no gato sem associação a infecção por FIV ou FeLV. Tumores extra-nodais de localização oral possuem prognóstico incerto devido à sua rara ocorrência no gato.

O controlo local da neoplasia com cirurgia e radioterapia associado a quimioterapia é recomendado. No entanto estudos adicionais e um maior número de relatos de casos clínicos serão necessários para que possam ser respondidas as questões relacionadas com a estratégia terapêutica mais adequada para melhorar o prognóstico destes animais.

BIBLIOGRAFIA

1. Endo Y, Cho KW, Nishigaki K, Momoi Y, Nishimura Y, Mizuno T, Goto Y, Watari T, Tsujimoto H Hasegawa A . Molecular characteristics of malignant lymphomas in cats naturally infected feline immunodeficiency virus. *Vet Immunol Immunopathol* 57: 153-167, 1997.
2. Elmslie RE, Ogilvie GK, Gillette EL, MacChesney-Gillette S. Radiotherapy with and without chemotherapy for localized lymphoma in 10 cats. *Vet Radiol* 32: 277-280, 1991.
3. Hardy WD. Hematopoietic tumors of cats. *J Am Vet Med Assoc* 17, 921-940, 1981.
4. Jackson ML, Wood SL, Misra V, Haines DM. Immunohistochemical identification of B and T lymphocytes in formalin-fixed, paraffin-embedded feline lymphosarcomas: relation to feline leukaemia virus status, tumor site and patient age. *Can J Vet Res* 60: 199-204, 1996.
5. Lowerens M, London CA, Pedersen NC, Lyons LA. Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. *J Vet Intern Med* 19: 329-335, 2005.
6. Moore AS, Ogilvie GK. Tumors of the alimentary tract. In: *Feline Oncology: A comprehensive Guide to Compassionate care*, edited by Ogilvie GK, Moore, AS. Trenton: Veterinary Learning Systems, 2002.
7. Nunes MG, Morais JCO, Pierro, APSM, Carneiro SCS, Coutinho MFV, Azulay DR. Linfoma cutâneo de células B: relato de caso. *An. Bras. Dermatol* 79: 715-720, 2004.
8. Northrup NC, Selting KA, Rassnick KM, Kristal O, O'Brien MG, Dank G, Dhaliwal RS, S Jagannatha, KK Cornell, Gieger TL. (2006) Outcomes of Cats With Oral Tumors Treated With Mandibulectomy: 42 Cases. *J Am Vet Med Assoc* 42: 350-360, 2006.
9. Patterson-Kane JC, Kugler BP, Francis K. The possible prognostic significance of immunophenotype in feline alimentary lymphoma: a pilot study. *J Comp Pathol* 130(2-3):220-2, 2004.
10. Steele KE, Saunders GK, Coleman GD. T-cell-rich B-cell lymphoma in a cat. *Vet Pathol* 34:47-49, 1997.
11. Toki H, Okabe K, Kimura Y, Yumoto Y, Morita M, Ogushi I, Koike S, Takashima S, Sato G, Moriwaki S. T-cell lymphomas were found to have significantly poorer prognosis than B-cell lymphomas. *Jpn J Clin Oncol* 16: 41-48, 1986.
12. Vail DM, Moore AS, Ogilvie GK, Volk GK, Lynn M. Feline Lymphoma (145 cases): proliferation indices, CD3 immunoreactivity and their association with prognosis in 90 cats receiving therapy. *J Vet Intern Med* 12: 349-354, 1998.
13. Vail DM. Feline Lymphoma and leukaemia. In: *Small Animal Clinical Oncology*. Edited by Withrow SJ, MacEwen EG, 4^a ed. Philadelphia: WB Saunders Elsevier, 2007.
14. Withrow SJ. Cancer of the gastrointestinal tract. In: *Small Animal Clinical Oncology*. Edited by Withrow SJ, MacEwen EG, 4rd ed. Philadelphia: WB Saunders Elsevier, 2001.