


C A P Í T U L O 5

LINFOMA CUTÂNEO DE CÉLULAS T NÃO EPITELIOTRÓPICO COM APRESENTAÇÃO DIGITAL PRIMÁRIA EM CÃO: RELATO DE CASO

José Artur Brilhante Bezerra

Universidade Federal Rural do Semi-Árido, UFERSA, Mossoró, RN, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2667116442860409>

Moisés Dantas Tertulino

Universidade Federal Rural do Semi-Árido, UFERSA, Mossoró, RN, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7491986836591875>

Ricardo de Freitas Santos Junior

Universidade Federal Rural do Semi-Árido, UFERSA, Mossoró, RN, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8644041201058487>

Aline Silva de Sant'ana

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo, IFES, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/0258644183155185>

Yara Stephanne Ramos Ribeiro

Universidade Federal Rural do Semi-Árido, UFERSA, Mossoró, RN, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8683544406858122>

Diane Cristina de Araújo Dias

Universidade Federal Rural do Semi-Árido, UFERSA, Mossoró, RN, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5048244246995606>

João Marcelo Azevedo de Paula Antunes

Universidade Federal Rural do Semi-Árido, UFERSA, Mossoró, RN, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4718683077685105>

Kilder Dantas Filgueira

Universidade Federal Rural do Semi-Árido, UFERSA, Mossoró, RN, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1573932080993683>

RESUMO: O linfoma cutâneo é uma neoplasia incomum em caninos, cuja apresentação clínica é altamente pleomórfica, podendo mimetizar diversas dermatopatias. A ocorrência primária nos dígitos é ainda mais rara e pouco descrita. Em muitos casos, a determinação do imunofenótipo é fundamental para definir o tipo celular envolvido na oncogênese, bem como predizer o comportamento biológico e a resposta terapêutica. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo relatar um caso de linfoma cutâneo com distribuição primária e exclusiva em dígito de um cão, utilizando-se o auxílio do imunodiagnóstico. Um cão macho, de oito anos de idade, raça Boxer, foi encaminhado com histórico de alteração no membro pélvico direito. Ao exame físico, observou-se úlcera, necrose e secreção purulenta envolvendo coxins plantares e falanges do referido membro. Não havia lesões em outras regiões tegumentares ou junções mucocutâneas, e os linfonodos superficiais apresentavam-se normais. O paciente foi submetido à biópsia incisional da lesão, seguida de análise histopatológica e avaliação por painel imuno-histoquímico. A avaliação histopatológica revelou neoplasia cutânea maligna de células redondas com padrão epiteliotrópico. A imuno-histoquímica permitiu a definição diagnóstica de linfoma cutâneo de células T não epiteliotrópico. O animal evoluiu para óbito, e não foi possível realizar exame necroscópico.

PALAVRAS-CHAVE: neoplasia hematopoietica; neoplasia cutânea; imunodiagnóstico; *Canis familiaris*.

NON-EPITHELIOTROPIC CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA WITH PRIMARY DIGITAL PRESENTATION IN A DOG: CASE REPORT

ABSTRACT: Cutaneous lymphoma is an uncommon neoplasm in dogs, and its clinical presentation is highly pleomorphic, often mimicking various dermatopathies. Primary occurrence in the digits is even rarer and rarely described. In many cases, immunophenotyping is essential to determine the cell type involved in oncogenesis, as well as to predict biological behavior and therapeutic response. Thus, the aim of this report was to describe a case of cutaneous lymphoma with primary and exclusive involvement of a digit in a dog, using immunodiagnostic methods. An eight-year-old male Boxer was presented with a history of alteration in the right pelvic limb. Physical examination revealed ulceration, necrosis, and purulent discharge involving the plantar pads and phalanges of the affected limb. No lesions were observed in other cutaneous regions or mucocutaneous junctions, and the superficial lymph nodes were normal. The patient underwent an incisional biopsy of the lesion, followed by histopathological examination and immunohistochemical analysis. Histopathology revealed a malignant cutaneous round-cell neoplasm with an

epitheliotropic pattern. Immunohistochemistry allowed the definitive diagnosis of non-epitheliotropic T-cell cutaneous lymphoma. The animal died, and a necropsy examination could not be performed.

KEYWORDS: hematopoietic neoplasia; cutaneous neoplasia; immunodiagnosis; *Canis familiaris*.

INTRODUÇÃO

O linfoma cutâneo (LC) é uma neoplasia incomum em cães, correspondendo a aproximadamente 3% a 8% de todos os linfomas e cerca de 1% das neoplasias cutâneas na espécie (FONTAINE et al., 2009; ROOK, 2019). Sua etiologia permanece desconhecida, embora a doença seja mais frequentemente observada em animais de idade avançada, entre oito e dez anos, com possível predisposição das raças Cocker Spaniel e Boxer. Clinicamente, o LC apresenta caráter marcadamente pleomórfico, podendo mimetizar diversas dermatopatias. Entretanto, sua ocorrência primária nos dígitos é ainda mais rara e pouco documentada na literatura (FONTAINE et al., 2009; HAUCK e OBLAK, 2020).

Os principais sinais clínicos associados às neoformações digitais em cães incluem o aparecimento de uma massa em determinado dígito e/ou claudicação. À medida que a lesão cresce, é comum ocorrer ulceração local, além de alterações no tecido ungueal, que pode se apresentar fendido ou fraturado em decorrência da progressão do processo. Muitos tumores digitais primários também podem promover invasão e lise óssea (HENRY et al., 2005).

O diagnóstico fundamenta-se na avaliação citológica e, sobretudo, na análise histopatológica (VAIL et al., 2020). Entretanto, neoplasias cutâneas de células redondas, como o linfoma, podem apresentar morfologia microscópica semelhante, tornando desafiadora a diferenciação com base apenas na citologia e/ou na histopatologia convencional. Dessa forma, a determinação do imunofenótipo por meio de técnicas de imuno-histoquímica torna-se essencial para identificar o tipo celular envolvido na oncogênese e, consequentemente, prever o comportamento biológico da neoplasia e sua resposta terapêutica (FERNANDEZ et al., 2005). Entre os diagnósticos diferenciais para o LC digital, devem ser consideradas outras neoplasias malignas localizadas em dígitos, bem como lesões benignas e massas não neoplásicas, incluindo processos inflamatórios e infecciosos (como pododermatites e piogranulomas), além de cistos de inclusão epitelial e cistos epidermoides intraósseos (FILGUEIRA et al., 2014; HAUCK e OBLAK, 2020).

O tratamento que apresenta melhores resultados em casos de tumores digitais primários, mesmo na presença de metástases, é a intervenção cirúrgica, visando à excisão completa da massa com amplas margens de segurança. Frequentemente,

torna-se necessária a amputação do dígito afetado, ou até mesmo do membro, a depender da extensão da lesão. Terapias adjuvantes, como quimioterapia ou radioterapia, também podem ser empregadas (HENRY et al., 2005; HAUCK e OBLAK, 2020). De modo geral, o prognóstico para cães acometidos por LC é considerado desfavorável (FONTAINE et al., 2009; ROOK, 2019). Assim, o presente trabalho teve como objetivo relatar um caso de LC com apresentação primária e exclusiva em dígito de um cão, utilizando-se do apoio do imunodiagnóstico.

RELATO DE CASO

Um cão macho, de oito anos de idade, da raça Boxer, foi encaminhado ao atendimento clínico com histórico de alteração no membro pélvico direito, com dois meses de evolução. O animal havia recebido tratamento prévio com diferentes antibióticos sistêmicos, corticoides e antisepsia local, porém sem resposta clínica satisfatória.

O animal foi submetido à avaliação física, apresentando parâmetros vitais dentro da normalidade. Entretanto, a semiologia cutânea revelou úlcera, áreas de necrose e secreção purulenta envolvendo os coxins plantares e as falanges do membro pélvico direito (Figura 1a), com exposição de estruturas ósseas. Não foram observadas lesões em outras regiões tegumentares ou em junções muco-cutâneas. Não foram observadas alterações em linfonodos periféricos.

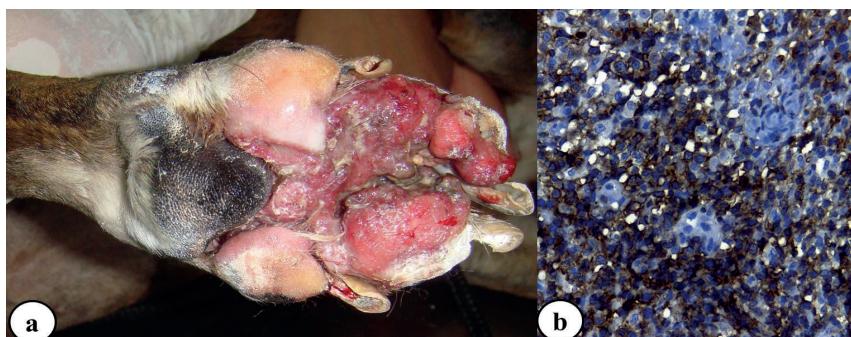


Figura 1. Apresentação clínica e imuno-histoquímica de um cão macho, de oito anos de idade, da raça Boxer, diagnosticado com linfo-ma cutâneo de células T não epiteliotrópico em dígito. **a:** Lesão ulcerada, com áreas de necrose e secreção purulenta envolvendo os coxins plantares e as falanges do membro pélvico direito. **b:** Fotomicrografia imuno-histoquímica evidenciando positividade para linfócitos T neoplásicos no tecido tegumentar digital (anticorpo anti-CD3, clone CD3-12).

Como exames complementares, foram solicitados hemograma completo, bioquímica sérica (função renal, hepática e cálcio iônico), radiografias torácica e do membro pélvico direito, ultrassonografia abdominal e citologia não aspirativa por agulha fina. A hematologia revelou anemia normocítica e normocrômica, enquanto a bioquímica sérica demonstrou aumento da fosfatase alcalina. Os exames de imagem tóraco-abdominais não evidenciaram alterações significativas. A radiografia do membro pélvico direito mostrou fratura da terceira falange e aumento da radiopacidade dos tecidos moles adjacentes. A avaliação citológica foi inconclusiva.

Diante dos resultados obtidos, optou-se pela realização de biópsia incisional da lesão. O animal recebeu como pré-medicação anestésica acepromazina ($0,05\text{ mg/kg}$) associada ao cloridrato de tramadol (2 mg/kg), ambas por via intramuscular. Após 15 minutos, procedeu-se à indução anestésica com propofol (5 mg/kg , via intravenosa), seguida de manutenção com isofluorano em oxigênio a 100%. Posteriormente, iniciou-se o procedimento cirúrgico. O material coletado foi fixado em formol a 10% e encaminhado para avaliação histopatológica clássica e posterior análise imuno-histoquímica.

A avaliação histopatológica revelou, em toda a derme, uma proliferação neoplásica multinodular, infiltrativa, mal delimitada e sem cápsula fibrosa. As células tumorais apresentavam morfologia arredondada, com núcleo grande e pleomórfico, ocasionalmente reniforme, além de citoplasma escasso e levemente basofílico. A neoplasia se distribuía de forma compacta a frouxa entre os feixes de colágeno. Observavam-se anisocariose, atipia nuclear, nucléolos proeminentes e figuras mitóticas aberrantes. As células neoplásicas infiltravam o epitélio dos folículos pilosos, levando à sua ruptura e à formação de múltiplos focos de reação inflamatória piogranulomatosa ao redor de hastes pilosas livres na derme. A epiderme apresentava ulceração extensa. O conjunto morfológico foi compatível com neoplasia cutânea maligna de células redondas com padrão epiteliotrópico inflamatório, não permitindo, contudo, estabelecer um diagnóstico definitivo. Dessa forma, procedeu-se à realização de um painel imuno-histoquímico (Tabela 1; Figura 1b), o qual permitiu concluir tratar-se de um linfoma cutâneo de células T não epiteliotrópico.

Após a conclusão diagnóstica, a proprietária optou por não instituir terapia específica, mantendo apenas cuidados paliativos baseados em analgesia. O animal evoluiu a óbito após um mês, e não foi possível a realização de exame necroscópico.

Tabela 1. Estudo imuno-histoquímico da lesão digital de um cão macho, de oito anos de idade, da raça Boxer, diagnosticado com linfoma cutâneo de células T não epiteliotrópico. Os resultados individuais para os marcadores utilizados estão summarizados abaixo.

Anticorpos	Clone
Resultado	
CD3: receptor de linfócitos T canino épsilon	CD3-12
Positivo	
HLA-DR: complexo de histocompatibilidade MHC II	TAL.1B5
Positivo	
CD45RA: antígeno de linhagem B e T naïve	CA21.4B3
Positivo	
PAX-5: proteína ativadora específica de célula B	24/PAX-5
Negativo	
E caderina: marcador de células de Langerhans	NHC-38
Negativo	

DISCUSSÃO

Os tumores digitais primários são incomuns em cães, representando aproximadamente 12% de todas as alterações que acometem a unha e o leito ungueal. As principais neoplasias identificadas nessa localização incluem carcinomas de células escamosas, melanomas, sarcomas de tecidos moles e mastocitomas (MARINO et al., 1995; HENRY et al., 2005; WOBESER et al., 2007; HAUCK e OBLAK, 2020). No presente relato, observou-se um LC digital primário, condição considerada rara (HAUCK e OBLAK, 2020). Entretanto, a idade e a raça do cão avaliado foram compatíveis com os achados descritos na literatura para essa neoplasia (FONTAINE et al., 2009).

O LC é caracterizado pela presença de células linfoides neoplásicas (linfócitos T ou B) na epiderme, derme ou tecidos anexos. Geralmente manifesta-se através de sinais variados e inespecíficos como eritroderma esfoliativo, placas e nódulos, doença ulcerativa na mucosa oral e as formas mucocutâneas (FONTAINE et al., 2009). Devido a isso, o diagnóstico baseado apenas nos sinais clínicos torna-se difícil. No canino em questão, as alterações observadas na pele, como ulcerações com contaminação bacteriana secundária e exposição de estruturas ósseas, conduziu facilmente a similaridade com processos inflamatórios e/ou infeciosos, contribuindo assim para um diagnóstico tardio e a progressão da doença, corroborando com a citação de outros autores (HAUCK e OBLAK, 2020).

O LC é caracterizado pela presença de células linfoides neoplásicas (linfócitos T ou B) na epiderme, derme ou tecidos anexos. Clinicamente, costuma manifestar-se por sinais variados e inespecíficos, como eritroderma esfoliativo, placas e nódulos, ulcerações orais e formas mucocutâneas (FONTAINE et al., 2009), o que torna o diagnóstico baseado apenas na apresentação clínica particularmente difícil. No caso deste relato, as alterações cutâneas observadas, como ulcerações extensas, contaminação bacteriana secundária e exposição de estruturas ósseas, mimetizavam facilmente processos inflamatórios e/ou infecciosos, contribuindo para o atraso diagnóstico e para a progressão da doença, em concordância com relatos de outros autores (HAUCK e OBLAK, 2020).

Quanto ao hemograma, observou-se anemia normocítica normocrômica, uma das síndromes paraneoplásicas mais frequentemente relatadas em cães com linfoma (VAIL et al., 2020). A hipercalcemia, outra alteração comum associada à enfermidade, não foi identificada no animal deste relato. A fratura falangeal detectada na radiografia foi atribuída à proliferação e invasão óssea pelas células neoplásicas. Em um estudo retrospectivo envolvendo 64 casos de tumores digitais, Henry et al. (2005) relataram lise óssea em aproximadamente 70% dos dígitos acometidos. Além disso, tanto fraturas ósseas quanto a presença de algumas neoplasias primárias, incluindo o linfoma, podem induzir ao aumento da atividade sérica da fosfatase alcalina (BUSH, 2004), justificando a alteração bioquímica observada no presente caso.

O LC pode ser classificado em epiteliotrópico, quando os linfócitos neoplásicos apresentam tropismo pela epiderme, ou não epiteliotrópico, quando a proliferação neoplásica se restringe à derme; o subtipo epiteliotrópico é o mais frequentemente relatado (FONTAINE et al., 2009). No presente caso, a avaliação histológica associada à imunofenotipagem permitiu estabelecer o diagnóstico de LC de células T não epiteliotrópico. Esse achado apresentou um padrão imunohistoquímico incomum, uma vez que os linfomas cutâneos não epiteliotrópicos geralmente têm origem em linfócitos B, enquanto as formas epiteliotrópicas derivam mais frequentemente de células T (CALAZANS et al., 2016). De modo geral, o imunofenótipo B é o mais prevalente em cães e gatos, ao passo que os linfomas de células T estão associados a um prognóstico menos favorável, caracterizado por progressão rápida da doença, menores tempos de remissão e sobrevida, além de resposta limitada à quimioterapia (CALAZANS et al., 2016). No caso descrito, a ausência de terapia específica, aliada ao diagnóstico tardio, contribuiu para a sobrevida bastante reduzida. Mesmo que o tratamento antineoplásico tivesse sido instituído, a probabilidade de resposta satisfatória seria mínima ou até nula, considerando-se as características clínicas e imunohistoquímicas da neoplasia identificada.

Uma predileção por tumores digitais localizados em membros torácicos já foi descrita, hipótese atribuída ao fato de esses membros suportarem maior carga de peso e estarem mais expostos a agentes carcinogênicos durante atividades como escavação (MARINO et al., 1995). No presente relato, porém, essa tendência não foi observada, uma vez que o membro acometido foi o pélvico. Assim, é possível que tal correlação não se aplique ao LC digital primário, por se tratar de uma neoplasia rara e peculiar, reforçando a necessidade de estudos adicionais para uma caracterização mais precisa desse tipo tumoral.

CONCLUSÃO

O LC de células T não epiteliotrópico é uma neoplasia rara que pode ocorrer de forma primária e isolada nos dígitos, devendo, portanto, ser considerado entre os diagnósticos diferenciais em casos de tumores digitais em cães. A imuno-histoquímica mostra-se frequentemente essencial para a definição diagnóstica, especialmente diante de apresentações clínicas e morfológicas inespecíficas.

REFERÊNCIAS

- BUSH, B. M. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais.** São Paulo: Roca, 2004. 376p.
- CALAZANS, S. G.; DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. Linfomas. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos.** 2a ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016, p. 633-648.
- FERNANDEZ, N. J.; WEST, K. H.; JACKSON, M. L.; KIDNEY, B. A. Immunohistochemical and histochemical stains for differentiating canine cutaneous round cell tumors. **Veterinary Pathology**, v.42, n.4, p.437-445, 2005.
- FILGUEIRA, K. D.; PAULA, V. V.; QUEIROZ, G. F. Caracterização do adenocarcinoma apócrino secretório cutâneo em um canino. **Medvep Dermato – Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**, v.3, n.8, p.46-47, 2014.
- FONTAINE, J.; BOVENS, C.; BETTENAY, S.; MUELLER, R. S. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.7, n.1, p.1-14, 2009.
- HAUCK, M. L.; OBLAK, M. L. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In: VAIL, D. M.; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. **Withrow & MacEwen's – Small Animal Oncology.** 6.ed., St. Louis: Elsevier, 2020, p.353-366.

HENRY, C. J.; BREWER JR, W. G.; WHITLEY, E. M.; TYLER, J. W.; OGILVIE, G. K.; NORRIS, A.; FOX, L. E.; MORRISON, W. B.; HAMMER, A.; VAIL, D. M.; JOHN, B. Canine digital tumors: a veterinary cooperative oncology group retrospective study of 64 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.19, n.5, p.720-724, 2005.

MARINO, D. J.; MATTHIESSEN, D. T.; STEFANACCI, J. D.; MOROFF, S. D. Evaluation of dogs with digit masses: 117 cases (1981–1991). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.207, n.6, p.726-728, 1995.

ROOK, K. A. Canine and feline cutaneous epitheliotropic lymphoma and cutaneous lymphocytosis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.49, n.1, p.67-81, 2019.

VAIL, D. M.; PINKERTON, M.; YOUNG, K. M. Hematopoietic tumors. Section A: Canine lymphoma and lymphocytic leukemias. In: VAIL, D. M.; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. **Withrow & MacEwen's – Small Animal Oncology**. 6.ed., St. Louis: Elsevier, 2020, p.688-715.

WOBESER, B. K.; KIDNEY, B. A.; POWERS, B. E.; WITHROW, S. J.; MAYER, M. N.; SPINATO, M. T.; ALLEN, A. L. Diagnoses and clinical outcomes associated with surgically amputated canine digits submitted to multiple veterinary diagnostic laboratories. **Veterinary Pathology**, v.44, n.3, p.355-361, 2007.