

ESTUDO DO COMPORTAMENTO DO LINFOMA LINFOBLÁSTICO EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA

STUDY OF THE BEHAVIOR OF LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA IN DOGS – LITERATURE REVIEW

Yago de Carvalho Frederico Oliveira¹; Maria Eduarda Monteiro Silva²;
Alfredo Artur Pinheiro Junior²; Caroline Silveira Gripp³; Gabriel Bobany de Queiroz²

RESUMO

Os linfomas são neoplasmas de linfócitos, que residem no sistema linfático e no sistema hematopoiético. Seu comportamento depende de seu tipo histológico, que é definido a partir do exame anatomopatológico do material obtido, levando em conta o grau de agressividade e a velocidade de crescimento das células tumorais, dividindo-os em indolentes, que têm crescimento lento podendo demorar anos sem tratamento até causar sintomas, e os agressivos, que crescem de modo rápido e requerem tratamento imediato. Seu diagnóstico pode ser feito através de biópsia, hemograma e exames de imagem sendo eles de extrema importância para seu diagnóstico pois neles são feitas as análises de células e tecidos para diagnosticar o tipo e as características da lesão, junto a exames laboratoriais. O tratamento para linfoma varia com o tipo e a extensão. Os linfomas costumam apresentar uma excelente resposta à quimioterapia, mas irá depender do tipo do linfoma e do estadiamento.

Palavras-chaves: Linfoma. Exames laboratoriais. Tumores malignos

ABSTRACT

Lymphomas are neoplasms of lymphocytes, which reside in the lymphatic system and hematopoietic system. Its behavior depends on its histological type, which is defined based on the anatomopathological examination of the material obtained, taking into account the degree of aggressiveness and the speed of growth of the tumor cells, dividing them into indolent ones, which have slow growth and can take years without treatment until it causes symptoms, and aggressive ones, which grow quickly and require immediate treatment. Its diagnosis can be made through biopsy, blood count and imaging tests, which are extremely important for its diagnosis as cell and tissue analyzes are carried out to diagnose the type and characteristics of the lesion, together with laboratory tests. Treatment for lymphoma varies depending on the type and extent. Lymphomas usually have an excellent response to chemotherapy, but this will depend on the type of lymphoma and the stage.

Keywords: lymphoma. laboratory tests. tumors.

1 Discente de Medicina Veterinária do UNIFESO - yago1.carvalho@gmail.com

2 Docente de Medicina Veterinária do UNIFESO - mariaeduardasilva@unifeso.edu.br; alfredoarturjunior@unifeso.edu.br; gabrielqueiroz@unifeso.edu.br

3 Médica Veterinária Autônoma - carol_med_vet@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasmas de linfócitos, que residem no sistema linfático e no sistema hematopoiético. Quando é localizado pode se espalhar e ir rapidamente para qualquer parte do corpo. Cerca de 15% e 20% dos animais que apresentam algum tipo de linfoma são cães mais velhos e de meia idade (1).

OBJETIVO

O objetivo desse trabalho foi fazer um estudo sobre o comportamento do linfoma linfoblástico em cães, através de pesquisas e coletas de dados em plataformas científicas, buscando informações atualizadas acerca da neoplasia, bem como acompanhar a abordagem dos protocolos de tratamento estabelecidos pela medicina veterinária.

DESENVOLVIMENTO

Para a elaboração deste artigo, foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, teses de doutorados e artigos sobre linfoma, utilizando os descritores “linfoma linfoblástico”, “tratamento do linfoma” e “diagnóstico do linfoma”. Foram incluídos artigos publicados entre 2009 e 2023, preferencialmente em periódicos revisados por pares, além de revisões sistemáticas e metanálises. Os artigos selecionados foram analisados quanto ao perfil clínico, tratamento e resultado sobre os cães acometidos por essa neoplasia.

Na presente revisão de literatura, os estudos sobre linfoma linfoblástico em cães indicam um comportamento agressivo da doença, caracterizado por crescimento rápido das células tumorais e pela necessidade de intervenção terapêutica imediata para melhora do prognóstico. Esta forma de linfoma, que frequentemente acomete linfócitos T e menos frequentemente linfócitos B, pode se manifestar em várias localizações anatômicas, como linfonodos, trato gastrointestinal, pele, entre outros, sendo o linfoma multicêntrico uma das manifestações mais comuns em cães (1). Os dados analisados mostram que o linfoma linfoblástico apresenta um impacto significativo nas contagens de células sanguíneas, comumente observando-se linfocitose e reduções em linhagens mielóides, incluindo anemia, neutropenia e trombocitopenia. Estes achados são consistentes entre estudos, evidenciando que a doença afeta tanto o sistema imunológico quanto o hematopoiético dos cães acometidos, o que compromete sua resposta imunológica e aumenta a vulnerabilidade a infecções e outras complicações (2). A análise dos protocolos de tratamento também revelou avanços e desafios na abordagem terapêutica. A quimioterapia foi identificada como o tratamento de escolha para a maioria dos casos de linfoma linfoblástico, com destaque para os protocolos que incluem agentes como doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida, L-asparaginase e prednisolona. Estudos sugerem que o protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) oferece uma taxa de resposta considerável, prolongando o tempo de remissão e a sobrevida dos pacientes. No entanto, os resultados mostram variabilidade na eficácia, dependente tanto do estágio da doença quanto da resposta individual dos cães ao tratamento (3). Em relação ao prognóstico, a literatura aponta que o estadiamento clínico do linfoma linfoblástico é crucial para prever o tempo de sobrevida e a resposta ao tratamento. Pacientes diagnosticados nos estágios iniciais (I a III) geralmente apresentam melhores prognósticos em comparação com aqueles em estágios avançados (IV e V), onde o comprometimento de órgãos internos é mais evidente. Em alguns casos, os cães apresentam resposta completa à quimioterapia, mas a alta taxa de recidiva limita o tempo de sobrevida prolongada (4). Um aspecto importante, identificado nesta revisão, é o microambiente tumoral que cerca o linfoma linfoblástico. Este microambiente inclui células imunes, como eosinófilos, macrófagos e mastócitos, e um rico suprimento sanguíneo, o que, de acordo com a literatura, favorece a progressão tumoral e pode influenciar a resposta ao tratamento. Esse microambiente, muitas vezes, torna o tumor mais resistente a terapias e dificulta a ação dos quimioterápicos, exigindo novos estudos sobre tratamentos que possam interferir neste microambiente e melhorar o prognóstico dos cães acometidos. A revisão indica que, apesar

de avanços no tratamento do linfoma linfoblástico em cães, a alta agressividade da doença e as limitações dos tratamentos disponíveis ainda representam um desafio significativo. Estudos adicionais são necessários para explorar novas abordagens terapêuticas e a modulação do microambiente tumoral, de modo a oferecer uma maior sobrevida e qualidade de vida para os cães diagnosticados com essa condição. A classificação NCI-WF para linfomas fornece uma organização detalhada das neoplasias linfocitárias, considerando tanto o padrão tecidual quanto o tipo celular, o que permite uma compreensão mais estruturada das variações morfológicas e biológicas desses tumores. Em termos de padrão tecidual, o sistema diferencia entre linfomas de padrão folicular e difuso. Nos linfomas foliculares, as células neoplásicas estão restritas aos folículos linfóides, indicando um padrão de crescimento menos invasivo e, geralmente, um prognóstico mais favorável. Já o padrão difuso caracteriza-se pela disseminação das células tumorais em todo o órgão, o que está associado a um comportamento clínico mais agressivo e a uma evolução rápida da doença (5, 6). Além da organização tecidual, a classificação NCI-WF considera o tipo celular das neoplasias, o que permite um entendimento das características e do potencial maligno do tumor (figura 01). Os linfomas linfocíticos, de pequenas células clivadas e de grandes células não clivadas, por exemplo, apresentam distintas composições celulares que afetam o comportamento do tumor e o prognóstico dos pacientes. Linfomas imunoblásticos, centrolblásticos e linfoblásticos, por serem de alta malignidade, destacam-se como neoplasias particularmente agressivas, exigindo intervenções terapêuticas rápidas e mais intensivas. No caso específico dos linfomas linfoblásticos, o elevado índice mitótico, a distribuição uniforme da cromatina e a presença de núcleos com formato arredondado ou oval demonstram uma intensa atividade proliferativa, fator que contribui para a rápida progressão da doença e para a necessidade de um diagnóstico precoce e preciso (7, 8). No entanto, um ponto importante observado é que a classificação NCI-WF não abrange informações detalhadas sobre a imunofenotipagem das células neoplásicas. Embora a imunofenotipagem seja fundamental para identificar com precisão a origem celular e potencial prognóstico dos linfomas, o sistema NCI-WF baseia-se em características morfológicas e no padrão de crescimento, o que se relaciona mais diretamente com o comportamento biológico do tumor. Essa abordagem permite correlacionar o tipo de linfoma com o tempo de sobrevida dos pacientes, possibilitando intervenções mais direcionadas. Ainda assim, a ausência de dados imunofenotípicos pode limitar a precisão do diagnóstico e do tratamento, principalmente em casos em que a caracterização celular se torna essencial para a escolha da terapia adequada (6). Dessa forma, o sistema de classificação NCI-WF contribui para a prática clínica veterinária, fornecendo uma base para o diagnóstico e o manejo inicial dos linfomas. Entretanto, a incorporação de técnicas de imunofenotipagem e biomarcadores específicos nos protocolos diagnósticos pode melhorar a caracterização dos linfomas e, conseqüentemente, o prognóstico dos pacientes. A literatura atual sugere que, ao complementar o sistema NCI-WF com análises mais avançadas (figura 02), é possível identificar subtipos específicos de linfomas que respondem melhor a terapias dirigidas, especialmente nos casos de linfomas de alta malignidade, como os linfoblásticos e imunoblásticos (figura 03).

Figura 01 - Sistemas de classificação clínica e características do linfoma em animais domésticos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)

Sistema de Classificação	
Estádio	Característica
I	Envolvimento limitado a um só linfonodo ou tecido linfoide de um órgão, excluindo medula óssea
II	Envolvimento dos linfonodos de uma determinada região, com ou sem envolvimento das tonsilas
III	Envolvimento generalizado dos linfonodos
IV	Envolvimento do fígado e baço, com ou sem estágio III
V	Manifestações no sangue e envolvimento da medula óssea e/ou extranodal, com ou sem os estádios de I ao IV
Subestádio	Característica
a	Sem sinais sistêmicos
b	Com sinais sistêmicos

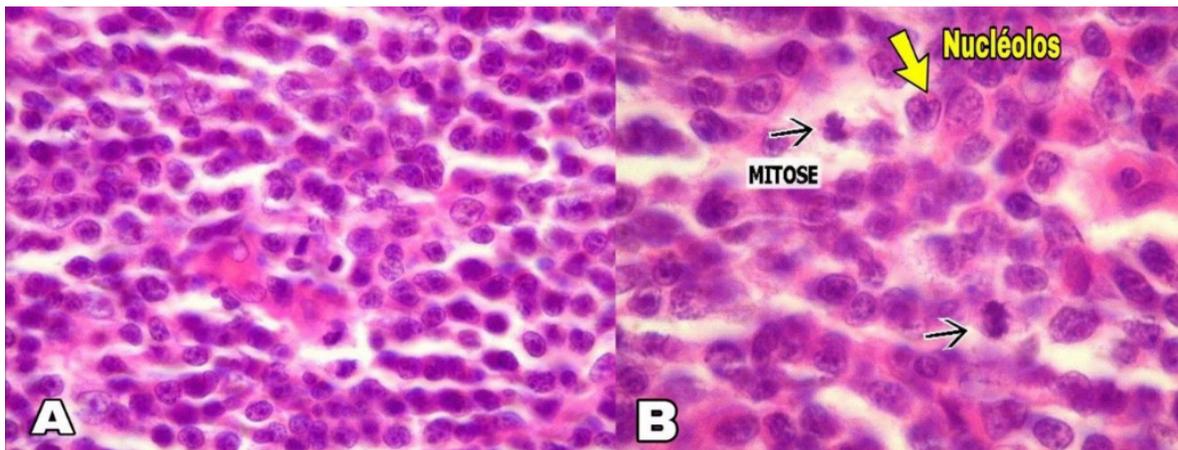
Fonte: Proença, 2009.

Figura 02 - Esquema de classificação proposto pela NCI-WF e pelo sistema Kiel para linfomas

Grau	NCI-WF	KIEL
Baixo	Linfocítico Folicular, com predomínio de células pequenas e clivadas	Linfocítico Centrocítico (Folicular)
	Folicular, misto de células pequenas e grandes	Centrocítico-Centroblástico (Folicular)
Intermediário	Folicular, com predomínio de grandes células não clivadas	Centrocítico-Centroblástico
	Difuso, células pequenas clivadas	Centrocítico (Difuso)
Alto	Difuso, misto de células pequenas e grandes	Centrocítico-Centroblástico (Difuso)
	Difuso, grandes células não clivadas Imunoblástico	Centroblástico Imunoblástico
	Linfoblástico	Linfoblástico B

Fonte: Proença, 2009.

Figura 03 - A: Linfoma linfoblástico: aumento menor; presença de grupos de linfócitos imaturos em HE. B: Linfoma linfoblástico: aumento maior; observa-se nucléolos evidentes com mitoses atípicas em HE



Fonte: AnaPat-Unicamp, 2013.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo revisou a literatura disponível sobre linfoma linfoblástico em cães, abordando seus aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos. A pesquisa evidencia que o linfoma linfoblástico é uma neoplasia hematopoiética agressiva, cuja sobrevivência depende essencialmente do diagnóstico precoce e da resposta ao tratamento quimioterápico.

Embora tenham ocorrido avanços nas terapias quimioterápicas, a taxa de cura permanece limitada, e a recidiva da doença continua sendo um desafio substancial. Nesse contexto, o diagnóstico molecular, em conjunto com exames citológicos e histopatológicos, mostra-se essencial para uma caracterização mais precisa dos subtipos da doença, o que facilita o desenvolvimento de tratamentos mais direcionados.

No entanto, ainda existem lacunas no conhecimento científico sobre o subtipo linfoblástico em cães, dificultando a análise estatística sobre a eficácia dos protocolos de quimioterapia e dos tratamentos paliativos.

Além disso, a variação dos protocolos de tratamento entre regiões e clínicas veterinárias afeta diretamente a comparação dos resultados clínicos e torna a avaliação mais padronizada um objetivo necessário.

Dado esse cenário, futuros estudos devem se concentrar na padronização de diagnósticos e tratamentos, bem como na condução de estudos clínicos com amostras caninas maiores, a fim de obter dados concretos sobre a resposta aos tratamentos e o estadiamento dos pacientes.

Espera-se que este estudo contribua para um entendimento mais aprofundado do linfoma linfoblástico em cães e incentive novas pesquisas, promovendo o desenvolvimento de alternativas terapêuticas que melhorem a qualidade de vida dos animais acometidos por essa neoplasia.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) pelo suporte e infraestrutura disponibilizados para a realização deste trabalho. Agradecemos também aos colegas de pesquisa pelo apoio nas discussões e análises que enriqueceram o trabalho. Este projeto não teria sido possível sem o incentivo e a colaboração de todos os envolvidos, a quem somos profundamente gratos.

REFERÊNCIAS

1. Burkhard MJ, Bienzle D. Making sense of lymphoma diagnostics in small animal patients. *Clin. Lab. Med.* 2015;35(3):591-607.
2. Daleck CR, de Nardi AB, Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2008. Capítulo 4, P. 76-90.
3. Geller FF, Ferreira LM, Lima R. Ultrassonografia abdominal como método complementar no estadiamento do linfoma canino. *Pubvet.* 2018;12(12):1-7.
4. Daleck CR, de Nardi AB. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Grupo Gen-Editora Roca Ltda; 2016. P. 261-354.
5. Ribeiro RCS, Aleixo GAS, Andrade LSS. Linfoma canino: revisão de literatura. *Med Vet.* 2015;9(1-4):10-19.
6. Pinto ACM, Rocha W. Exames de imagem para diagnósticos de linfomas: uma revisão integrativa. *Braz J Implantol Health Sci.* 2023;5(3):1308-20.
7. Proença ARSG. Linfoma maligno multicêntrico canino. 2009. 99 f. Tese [Mestrado em Medicina Veterinária]. Universidade Técnica de Lisboa.
8. NCI-WF. National Cancer Institute of Health Working Formulation. Sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer.* 1982; 48:2112-35