



**UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA**

KLEBER MORENO

**LINFOMA CANINO:
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, MORFOLÓGICOS E
FENOTÍPICO**

Londrina
2005

KLEBER MORENO

**LINFOMA CANINO:
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, MORFOLÓGICOS E
FENOTÍPICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, área de concentração em Sanidade Animal da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Paula Frederico Rodrigues Loureiro Bracarense

Londrina
2005

KLEBER MORENO

**LINFOMA CANINO:
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, MORFOLÓGICOS E
FENOTÍPICO**

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Ana Paula Frederico Rodrigues Loureiro
Bracarense
Universidade Estadual de Londrina (UEL)
Orientadora

Prof^ª. Dr^ª. Roberta Lemos Freire
Universidade Estadual de Londrina (UEL)

Prof^ª. Dr^ª. Maria Lucia Zaidan Dagli
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo (FMVZ-USP)

Londrina, 04 de fevereiro de 2005.

O presente trabalho foi realizado no Hospital Veterinário, Departamento de Clínicas Veterinárias, nos Laboratórios de Anatomia Patológica e Patologia Clínica, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, sob orientação da Profa. Dra. Ana Paula Frederico Rodrigues Loureiro Bracarense.

Os recursos financeiros para a obtenção deste trabalho foram obtidos junto à:

1. PROPPG: Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação da Universidade Estadual de Londrina.
2. CAPES: Conselho de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior.
3. Fundação Araucária.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e irmãos

Pelo carinho, confiança e apoio incondicional.

Aos mestres

Pela dedicação e orientação

Aos meus amigos

Por todos os momentos de alegrias e tristezas

Aos animais

Pela contribuição involuntária e carinho retribuído.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela sua presença em minha vida, servindo como base para tudo que faço e sou.

Aos meus pais Célia e Álvaro, pela constante presença na minha vida, força e apoio incondicionais a tudo que faço e penso, sem a presença deles nada seria possível.

Aos meus irmãos Vanessa e Leandro, pelo apoio e constante admiração.

Aos meus tios Maria Helena, Nelson, Celeste, Edna e Eliane, por sempre acreditarem no que faço, dando apoio emocional e também financeiro para que eu conseguisse ter a minha profissão.

A minha orientadora Profa Ana Paula F.R.L. Bracarense, pela disposição em me orientar, ensinar, discutir, ajudar. Por ter aceitado realizar este projeto junto comigo, mesmo sabendo que não era essa a sua principal linha de pesquisa, porém a partir do aceite da orientação dedicou-se incondicionalmente para me orientar, além de ter se tornado uma grande amiga que sempre fica na torcida para que tudo que eu faça de certo.

Aos professores Antônio Carlos, Roberta Lemos e Janis Regina, pela amizade e contribuições na realização deste trabalho.

A Profa Eliane Palaoro, por tudo que fez desde o primeiro dia que a conheci, pelo seu caráter, amor a profissão e exemplo de ser humano, sendo para mim a minha segunda mãe com muito orgulho.

A Profa Maria de Lourdes (Dudi), por ter me mostrado os primeiros passos na oncologia veterinária, acreditando no que eu fiz e faço, sempre me desejando o melhor Posso considerá-la como minha terceira mãe, independente da distância.

Aos professores Pedro Camargo e Suely Beloni, colegas de trabalho, mas acima de tudo grandes amigos no trabalho e fora dele, tendo participação de forma ativa na minha formação acadêmica.

Aos professores Hélio Autran, Josi, Mirian, e Mara pelo apoio, amizade e dedicação a me ensinar.

Aos demais professores do DCV e DMVP, por todos os ensinamentos passados durante a minha formação acadêmica.

A Profa. Maria Lúcia Zaidan Dagli, por ter me aceito de portas abertas para treinamento no Serviço de Patologia da FMVZ-USP, assim como todos os técnicos, residentes e funcionários deste serviço.

A todos os residentes da área de animais de companhia e patologia animal.

A todos meus amigos que adquiri durante este período que estou na UEL, especialmente Fábio Galli (irmão), Yuri, Márcio, Claudio Taku, Angelita, David (mexicano), Déia (musquitcho), Karina Keller, Letícia, Shigueru, Clóvis, Ju Dias, Ju Satie, Ju Miyazaki, Bruna Paraíba, Japa, Ju Gualhardo, Mara, Bira, Puff, Buda, Sandra e Alisson.

A minha amiga Claudia Boselli que sempre esteve presente na realização deste trabalho, desde o corte de material (mais de 1000 lâminas), confecção de trufas (extremamente úteis na conclusão deste trabalho), sorrisos (muitos) e brigas (poucas), que fortaleceram e fortalece nossa amizade.

Aos “meus” estagiários e grandes amigos Victor e João, pela ajuda, amizade e momentos de descontração (vários).

A Giovana, professora e amiga que nos meus momentos de desespero na imunoistoquímica sempre esteve por perto para me socorrer.

A todos os funcionários que também contribuíram com minha formação profissional e pessoal, principalmente a Wilma, Nélio, Juju, Toninho e Da. Lourdes.

Aos técnicos de laboratório que sempre me ajudaram na realização de meus exames.

A todos os animais que contribuíram com minha formação, principalmente Bardot e Negão, os dois primeiros pacientes que me estimularam a estudar e pesquisar a oncologia veterinária, em busca de uma melhor resposta terapêutica em prol da qualidade de vida para todos os portadores de câncer.

E a meus alunos que a cada dia admiro mais, proporcionando prazer na profissão que escolhi e pela torcida pelo meu sucesso (apesar da alta tensão elétrica).

MORENO, Kleber. **Linfoma canino**: aspectos epidemiológicos, clínicos, morfológicos e fenotípico. 2005. 64f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina. Londrina, 2005.

RESUMO

O linfoma é uma neoplasia de origem linfóide, sendo o principal tumor hematopoiético no cão. Determinadas raças possuem um risco maior para o aparecimento da doença, que é espontânea, agressiva e de etiologia desconhecida. Vários métodos de classificação são descritos para o linfoma canino. A classificação anatômica segue os critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde. Morfológicamente são classificados de acordo com sistemas humanos adaptados para o cão, sendo o Working Formulation e o Kiel modificado, os mais empregados. Também podem ser classificados fenotipicamente através da técnica de imunoistoquímica em linfomas de células B e T. Os objetivos deste trabalho foram descrever os aspectos epidemiológicos do linfoma canino, assim como determinar a ocorrência do linfoma T e seus aspectos epidemiológicos, clínicos e morfológicos. Foram descritos os dados epidemiológicos de 186 cães atendidos no Hospital Veterinário da universidade Estadual de Londrina, no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004. Observou-se uma maior ocorrência em machos (58,6%), idade média de 5,9 anos e cães sem raça definida apresentaram uma maior ocorrência, seguido de Pastor Alemão, Rottweiler e Boxer. Quanto à classificação anatômica e estadiamento clínico, a forma multicêntrica (68,8%) e os estádios III (37,1%) e IV (43,5%), foram os mais frequentes respectivamente. Foram avaliados 71 cães com linfoma, dos quais 38 foram classificados imunoistoquimicamente como de células T. Os resultados obtidos na classificação histológica pela *Working Formulation* e pelo sistema Kiel modificado demonstraram que o grau intermediário de malignidade foi o de maior ocorrência (18/38), seguido pelo alto grau de malignidade (15/38) e baixo grau (5/38) de malignidade. Em todos os animais avaliados observou-se o padrão arquitetural difuso. Verificou-se que cães com raça definida apresentaram uma maior ocorrência de linfoma de células T (24/38), sendo as raças Boxer, Cocker Spaniel Inglês e Rottweiler as mais afetadas. Observou-se também uma maior ocorrência em machos (21/38), tendo os animais idade entre 1 – 13 anos, com uma mediana de 5,8 anos. Quanto à classificação anatômica a forma multicêntrica foi a de maior ocorrência (29/38) e os estádios clínicos IV (15/38) e III (14/38) os mais frequentes.

Palavras-chave: Linfoma. Cães. Epidemiologia. Morfologia. Imunoistoquímica.

LISTA DE FIGURAS

LINFOMA CANINO: REVISÃO

- Figura 1** - Classificação Anatômica do linfoma canino proposto pela OMS, (OWEN, 1980)..... 24
- Figura 2** - Estadiamento clínico do linfoma canino proposto pela OMS, (OWEN, 1980)..... 24
- Figura 3** - Cadela, Basset hound, 7 anos de idade, não castrada, apresentando linfadenomegalia periférica generalizada, decorrente da apresentação multicêntrica do linfoma canino. (B) Cadela, Bull mastiff. 3 anos de idade, não castrada, apresentando aumento de tonsilas, decorrente da apresentação multicêntrica do linfoma canino 25
- Figura 4** - Linfoma alimentar. Estômago de um cão da raça Pastor Alemão de 03 anos e 06 meses de idade, com intenso espessamento da mucosa, ulcerações e áreas de hiperemia (setas), decorrente da infiltração de células linfóides neoplásicas..... 25
- Figura 5** - Linfoma mediastínico em um cão da raça Pastor Alemão de 06 anos de idade, que apresentava efusão pleural e aumento de linfonodos mediastínicos (seta) 25
- Figura 6** - Linfoma cutâneo em um cão da raça Teckel de 05 anos de idade, com apresentação de pequenos nódulos peri-labiais..... 25
- Figura 7** - Linfoma extranodal: (A) Presença de tecido neoplásico linfóide em átrio esquerdo, envolvendo a região da válvula mitral, em um cão da raça Dogue Alemão de 06 anos de idade, que apresentava efusão pericárdica e dispnéia expiratória. (B) Boxer de 03 anos de idade com quemose (seta preta), neovascularização e edema de córnea (seta branca) e ceratite ulcerativa, decorrente de linfoma ocular primário 26
- Figura 8** - (A) Fotomicrografia de aspirado por agulha fina de linfonodo de um cão com linfadenomegalia generalizada. Observar a presença de células linfóides jovens, em grande quantidade, com nucléolos evidentes e cromatina grumosa. Linfoma. GIEMSA 40X). (B) Fotomicrografia de corte histológico de um linfonodo de um cão. Observar o padrão difuso e compacto das células, com alguns nucléolos evidentes e cromatina grumosa. Linfoma. HE, 40X 26
- Figura 9** - Diagnóstico diferencial de linfadenomegalia 26

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO LINFOMA CANINO.

- Figura 1** - Relação entre a ocorrência de linfoma (%) em animais com e sem raça definida e o porte físico, em cães atendidos no HV-UEL, de janeiro de 1990 a outubro de 2004 37
- Figura 2** - Relação entre a ocorrência de linfoma (%) e a classificação anatômica em cães atendidos no HV-UEL, de janeiro de 1990 a outubro de 2004 38
- Figura 3** - Relação entre a ocorrência de linfoma (%) e o estadiamento clínico, em cães atendidos no HV-UEL, de janeiro de 1990 a outubro de 2004 38

LINFOMA CANINO DE CÉLULAS T: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS.

- Figura 1** - Fotomicrografia de linfonodo de cão. Observar o padrão difuso e presença de núcleos com reentrâncias (setas verdes) e com nucléolos evidentes (algumas com nucléolos na periferia – centroblastos – setas brancas). Linfoma de grau intermediário de malignidade, subtipo centrocítico com componente centroblástico (Sistema Kiel modificado) ou difuso de células mistas pequenas e grandes clivadas (*Working Formulation*). HE 40X..... 60
- Figura 2** - Fotomicrografia de linfonodo de cão. Observar presença de células pleomórficas (setas), com anisocariose. Linfoma de alto grau de malignidade, subtipo imunoblástico (sistema Kiel modificado e *Working Formulation*) HE 40X 61
- Figura 3** - **(A)** Fotomicrografia de linfonodo de cão. Controle positivo de imunoperoxidase utilizando-se anticorpo policlonal CD3 (pan-T). Observar nas setas a marcação da região paracortical do linfonodo. 40X. **(B)** Fotomicrografia de linfonodo de cão. Observar a marcação do corte com o anticorpo policlonal CD3 (pan-T). Linfoma de células T 62

LISTA DE TABELAS

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO LINFOMA CANINO.

- Tabela 1** - Distribuição do gênero de acordo com a raça, em 186 cães com linfoma atendidos no HV-UEL, no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004 36
- Tabela 2** - Distribuição das raças no total de cães atendidos no HV-UEL de outubro de 2002 a 2004, e ocorrência de linfoma canino neste período 37

LINFOMA CANINO DE CÉLULAS T: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS.

- Tabela 1** - Morfologia dos linfomas de células T em cães atendidos no HV-UEL no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004, de acordo com o sistema de classificação da *Working Formulation* 54
- Tabela 2** - Morfologia dos linfomas de células T em cães atendidos no HV-UEL no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004, de acordo com o sistema de classificação Kiel modificado* 54
- Tabela 3** - Aspectos epidemiológicos do linfoma de células T em 38 cães atendidos no HV-UEL no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004 55

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA	13
LINFOMA CANINO: REVISÃO	14
Resumo	14
Abstract.....	15
Introdução.....	16
Classificação.....	17
Classificação Anatômica	17
Classificação Histológica	19
Classificação Imunológica.....	20
Diagnóstico.....	21
Tratamento.....	22
Prognóstico	23
Referências	27
2 OBJETIVOS	29
2.1 OBJETIVO GERAL.....	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
3 ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO	30
3.1 ARTIGO 1: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO LINFOMA CANINO	30
Resumo	31
Abstract.....	32
Introdução.....	33
Material e Métodos.....	35
Resultados.....	36
Discussão	39
Conclusão	43
Referências	44

3.2 ARTIGO 2: LINFOMA CANINO DE CÉLULAS T: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS	46
Resumo	47
Abstract.....	48
Introdução.....	49
Material e Métodos.....	50
Resultados.....	53
Discussão	56
Referências	63
4 CONCLUSÃO GERAL	65

1 REVISÃO DE LITERATURA

LINFOMA CANINO: REVISÃO

RESUMO

O linfoma é uma neoplasia de origem linfóide, sendo o principal tumor hematopoiético no cão. Determinadas raças possuem um risco maior para o aparecimento da doença, que é espontânea, agressiva e de etiologia desconhecida. Vários critérios são utilizados para classificar o linfoma canino. Os critérios anatômicos, estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), classifica os linfomas em multicêntrico, alimentar, cutâneo, mediastínico ou extranodal. O critério histológico baseia-se na morfologia celular e padrões teciduais, determinados por sistemas de classificação humana e adaptados para a doença canina. A imunofenotipagem classifica o linfoma como de células B ou T. O diagnóstico é realizado por exames citológicos e/ou histopatológicos e o tratamento baseia-se na utilização de antineoplásicos. Este artigo revisa as apresentações clínicas e mostra a importância de se realizar a classificação histológica e imunológica, para a determinação do prognóstico e auxílio na terapia.

Unitermos: Linfoma, linfossarcoma, cães, canino.

CANINE LYMPHOMA: A REVIEW

ABSTRACT

Lymphoma is the most common hemolymphatic malignancy of dogs. Increased relative risks have been reported for some breeds. For the classification of lymphoma, anatomical, histopathological and immunophenotypic criteria are utilized. The anatomical criterium proposed by the World Health Organization (WHO) classifies the canine lymphoma in multicentric, alimentary, cutaneous, mediastinic or extranodal forms. Different human histopathological classifications have been adapted to the neoplasm in the dog. Immunophenotyping classifies the lymphoma in T or B cell types. Performing either a cytological or histopathologic evaluation can make diagnosis. Treatment is based on the use of antineoplastic drugs. In this article, the literature of canine lymphoma is reviewed with emphasis on its clinical signs, classification and biological behavior.

Keywords: Lymphoma, lymphosarcoma, dogs, canine.

INTRODUÇÃO

O linfoma ou linfossarcoma é uma neoplasia que se origina do tecido linfóide, sendo o principal tumor hematopoiético no cão (MILNER et al., 1996). Em cães, possui características similares ao linfoma do tipo não-Hodgkin humano. Estudos epidemiológicos realizados em outros países, estimam incidência anual de aproximadamente 33 casos para cada 100.000 cães (FOURNELL-FLEURY. et al., 2002); o linfoma afeta cães de todas as idades, predominantemente os de meia idade (6,3 a 7,7 anos), não havendo predileção relacionada ao sexo (MILNER et. al., 1996; TESKE, 1994). O risco relativo para o aparecimento do linfoma é maior nas seguintes raças: Scottish Terrier; Basset Hound; Airedale Terrier; Bulldog; Boxer; Golden Retriever e Pastor Alemão (RALLIS et. al.,1992; FAN & KITCHELL, 2002; MELLANBY, HERRTAGE & DOBSON, 2002) Teckel e Lulu da Pomerânia têm menor risco de desenvolver a doença (CROW, 1982). Predisposição genética foi relatada em Bull Mastiff, em um grupo de Otterhounds e em uma família de Rottweilers (MacEWEN & YOUNG, 1996).

O linfoma canino tem aparecimento espontâneo, representando 8,5 a 9% de todos os tumores caninos (DOBSON et al., 2001), tendo menor ocorrência apenas do que as neoplasias mamárias e cutâneas (FOURNELL-FLEURY et al., 1997a). Caracteriza-se por elevada agressividade e, ao contrário do que ocorre em gatos, a relação com agentes virais não foi definitivamente demonstrada, apesar de relatos anteriores sobre a associação de retrovírus nas células tumorais (FOURNELL-FLEURY et al., 1997b).

Fatores ambientais têm sido investigados na tentativa de determinar a etiologia do linfoma, principalmente quando da exposição ao herbicida 2,4 ácido fenoxiacético, que em pessoas e animais aumentam as chances de aparecimento do linfoma (FOURNELL-FLEURY e. al., 2002).

CLASSIFICAÇÃO

Classificação Anatômica

Embora a classificação anatômica proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) seja considerada incompleta (Fig. 1), ainda é aceita e muito utilizada (MILNER et al., 1996; MELLANBY, HERRTAGE & DOBSON, 2002). Esta classificação também contempla o estadiamento clínico do linfoma, determinando a infiltração do tumor em outros órgãos e a presença ou ausência de sinais clínicos (Fig 2). A maioria dos animais apresenta-se com grau III ou IV da doença quando da avaliação clínica. Isto ocorre devido à demora no encaminhamento do animal ao clínico veterinário, culminando com a progressão da doença (CROW, 1982; TESKE et al., 1994; MILNER et. al., 1996, De MOURA et al., 2003).

A forma clínica mais comum é a multicêntrica, que representa 84% dos casos (RALLIS et al., 1992; FAN & KITCHEL, 2002). Caracteriza-se pelo aumento generalizado dos linfonodos superficiais, de consistência firme e indolores, podendo haver infiltração das células neoplásicas no fígado, baço, medula óssea e tonsilas (FAN & KITCHEL, 2002) (Fig 3). A maioria dos animais são assintomáticos no momento da apresentação clínica, porém quando sintomáticos haverá histórico de perda de peso, letargia, anorexia e episódios de febre (CROW, 1982; MacEWEN & YOUNG, 1996; FAN & KITCHELL, 2002). Em estágios avançados da doença pode-se observar hepatoesplenomegalia e em 27-34% dos casos infiltração pulmonar (MacEWEN & YOUNG, 1996).

O linfoma alimentar representa 5 a 7% dos casos, localizando-se principalmente no estômago e intestino delgado (FRENCH, SEITZ & VALLI, 1996; MacEWEN & YOUNG, 1996; FAN & KUTCHELL, 2002) (Fig. 4). Similarmente ao que ocorre em seres humanos, esta apresentação é mais observada em animais do sexo masculino (MacEWEN & YOUNG, 1996). Cães com linfoma alimentar podem apresentar sinais gastroentéricos como anorexia,

vômito, diarreia, melena e perda de peso secundária à síndrome da má-absorção/má-digestão (MacEWEN & YOUNG, 1996; FAN & KUTCHELL, 2002). A ocorrência de enterite linfocitária-plasmocitária é um fator de predisposição para o linfoma alimentar em cães da raça Basenji (FRENCH, SEITZ & VALLI, 1996; MacEWEN & YOUNG, 1996).

A forma mediastínica ocorre em aproximadamente 5% dos casos, sendo caracterizada pelo aumento dos linfonodos mediastínicos e/ou timo (MacEWEN & YOUNG, 1996; FAN & KUTCHELL, 2002) (Fig 5). Como o timo é o órgão linfóide responsável pela maturação dos linfócitos T, os linfomas mediastínicos são compostos em sua maioria por células T malignas (FAN & KUTCHELL, 2002). Cães com esta apresentação podem apresentar sinais respiratórios, efusão pleural, compressão de lobos pulmonares ou síndrome da veia cava cranial (FAN & KUTCHELL, 2002;). A hipercalcemia está presente em 40% dos cães com linfoma mediastínico (MacEWEN & YOUNG, 1996; FAN & KUTCHELL, 2002;).

O linfoma cutâneo pode ter apresentação localizada ou generalizada, sendo classificado como epiteliotrópico (*Mycosis fungoides*) e não epiteliotrópico (DeBOER, TURREL & MOORE, 1990; DAY, 1995; MacEWEN & YOUNG, 1996) (Fig 6). Pode envolver também a mucosa oral e em casos mais avançados infiltrar linfonodos, fígado, baço e medula óssea (MacEWEN & YOUNG, 1996). A forma epiteliotrópica é a mais comum, tendo origem em células T, similarmente ao que ocorre em seres humanos (DeBOER, TURREL & MOORE, 1990; MacEWEN & YOUNG, 1996). Uma variante da *Mycosis fungoides*, caracterizada por envolvimento generalizado da pele com evidências de circulação de linfócitos T malignos no sangue periférico, é referida em humanos como síndrome de Sézary sendo relatada também em cães e gatos (THRALL et al., 1984; MacEWEN & YOUNG, 1996; TESKE & HEERDE, 1996;).

Outras apresentações anatômicas do linfoma classificadas como extranodais são as oculares, renal, cardíaca, neurológica, óssea e articular, que têm ocorrência menor que as anteriormente mencionadas (Fig 7).

Classificação Histológica

Diferentes classificações histológicas para o linfoma humano têm sido adaptadas para o linfoma canino (TESKE, 1994; MILNER et al., 1996;). Dois sistemas de classificação do linfoma humano, a *Working Formulation (National Cancer Institute)* e o sistema *Kiel* foram os mais facilmente adaptados e considerados os mais completos quando comparados a outros sistemas de classificação (TESKE et. al., 1994; MILNER, et al. 1996; KIUPEL, TESKE & BOSTOCK, 1999). A classificação histológica da OMS abrange os seguintes subtipos: pouco diferenciado; linfoblástico; linfocítico e prolinfocítico; e histiocítico, histioblástico e histiolinfocítico. Entretanto, esta classificação é pouco utilizada por apresentar baixo valor prognóstico (RALLIS et. al., 1992).

A *Working Formulation* classifica o tumor com base no padrão tecidual (difuso ou folicular) e no tipo celular (pequena e clivada; grande; e imunoblástica)¹³. Já o sistema *Kiel* modificado avalia a morfologia celular (centroblástico, centrocítico e imunoblástico) e a imunofenotipagem (células B ou T). Ambos os sistemas classificam se o tumor é de baixa ou alta malignidade, sendo que a *Working Formulation* acrescenta um grau intermediário de malignidade (MacEWEN & YOUNG, 1996).

Os sistemas de classificação auxiliam na determinação do prognóstico dos linfomas. A classificação da *Working Formulation* tem maior correlação na determinação do tempo de sobrevivência do animal (KIUPEL, TESKE & BOSTOCK, 1999). O padrão de arquitetura folicular em cães não está correlacionado com prognóstico, sendo encontrado na minoria dos casos. Em seres humanos, ao contrário, aproximadamente 30% dos linfomas não-Hodgkins

são foliculares determinando um prognóstico favorável (TESKE, 1994). Na maioria dos estudos, demonstrou-se que linfomas de alto grau de malignidade apresentam com maior frequência, remissão completa em resposta à quimioterapia, quando comparados aos de baixa malignidade. No entanto, cães com linfoma de baixo grau de malignidade têm maior tempo de vida sem quimioterapia agressiva (MacEWEN & YOUNG, 1996).

O sistema *Kiel* modificado auxilia na determinação do tempo de reincidência nos animais tratados, acreditando-se que também tenha utilização na estimativa do tempo de sobrevivência (KIUPEL, TESKE & BOSTOCK, 1999).

Classificação Imunológica

A imunofenotipagem passou a ter importância prognóstica, nos cães com linfoma, quando se verificou que o linfoma de células T tinha prognóstico pior para o tempo de vida e o período livre da doença do que o linfoma de células B (GREENLEE, et al. 1990; KIUPEL, TESKE & BOSTOCK, 1999).

A grande dificuldade para a padronização foi a disponibilidade de marcadores para células linfóides de cães (FOURNELL-FLEURY, et al., 2002; RASSNICK, et al. 2002). No entanto, nos últimos anos foi demonstrado que marcadores de células B e T de humanos são eficazes também na marcação de células B e T de alguns animais, incluindo o cão (MILNER et al., 1996; FOURNELL-FLEURY et al., 1997a). Os relatos atuais consideram o anticorpo monoclonal anti-mb1 (CD79a) como um marcador pan-B, e o anticorpo policlonal humano anti-CD3 como efetivo marcador de células T, ambos em seções de tecidos fixados em formalina e incluídos em parafina (MILNER et al., 1996; FOURNELL-FLEURY et al., 1997b).

Em cães observa-se maior incidência de linfomas com imunofenótipo B (FOURNELL-FLEURY et al., 1997b), porém TESKE *et al.* (1994) observaram uma alta

incidência do fenótipo T (37,9%) sem correlação entre morfologia celular e imunofenotipagem.

DIAGNÓSTICO

O linfoma pode ser diagnosticado por meio de exames citológicos ou histopatológicos (Fig 8). O diagnóstico precoce depende da forma de apresentação do linfoma (TESKE, 1994; MacEWEN & YOUNG, 1996; TESKE & HEERDE, 1996). Sendo assim, a forma multicêntrica é rapidamente diagnosticada devido à apresentação clássica de linfadenomegalia, bastando ao clínico realizar biopsia aspirativa por agulha fina e/ou biopsia incisional do(s) linfonodos superficiais aumentados (TESKE, 1994; MacEWEN & YOUNG, 1996; TESKE & HEERDE, 1996). Cabe ainda ao clínico veterinário, realizar outros exames complementares para investigar outras possíveis causas de linfadenomegalia (Fig 9). Por outro lado, o diagnóstico das apresentações extranodais são mais demorados por existirem outras doenças, causando os mesmos sinais clínicos relativos a cada apresentação (TESKE, 1994; MacEWEN & YOUNG, 1996; TESKE & HEERDE, 1996).

Após a confirmação do linfoma, exames complementares são necessários para averiguar o envolvimento de outros órgãos que estejam com suas funções alteradas devido à infiltração de células neoplásicas. Recomenda-se realizar os seguintes exames complementares: hemograma completo com contagem de plaquetas; perfil bioquímico completo; urinálise; análise da medula óssea; radiografias de tórax e abdômen; ultrassonografia de abdômen e tórax; eletrocardiograma e ecocardiograma, pois fármacos como a doxorubicina são potencialmente cardiotoxicos (dose cumulativa) (TESKE, 1994; MacEWEN & YOUNG, 1996; TESKE & HEERDE, 1996).

Em algumas situações poderá ocorrer o surgimento de líquidos cavitários (efusões), que devem ser analisados para adequada classificação e/ou diagnóstico de linfoma pela detecção de células neoplásicas no sedimento destes líquidos (TESKE, 1994; TESKE & HEERDE, 1996).

TRATAMENTO

Todas as drogas quimioterápicas possuem potencial de desencadear efeitos adversos, usualmente menos intensos em animais de companhia do que em seres humanos. Por tanto é de fundamental importância que o clínico veterinário saiba reconhecer estes efeitos, para poder contorná-los e orientar os proprietários na identificação precoce destes efeitos (MacEWEN & YOUNG, 1996).

Vários protocolos quimioterápicos são indicados na terapia do linfoma canino. Tais protocolos podem ser formulados com a utilização de um fármaco ou uma combinação deles. Protocolos com combinações de fármacos possuem melhores resultados na obtenção de remissão completa da doença, associado a um maior tempo de vida livre de doença e uma melhor qualidade de vida. Quanto maior o número de fármacos utilizados, maior será o custo e melhor será a eficácia no tratamento, porém maiores serão as possibilidades de efeitos adversos, não devendo ser um desestímulo na utilização do(s) melhor (es) protocolo(s) (MacEWEN & YOUNG, 1996).

A maioria dos protocolos utiliza diferentes combinações com os seguintes fármacos: Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Prednisona e L-Asparaginase. Outros fármacos como o Clorambucil, Actinomicina D, Citarabina, Metotrexato e Mitoxantrona também são relatados em alguns protocolos quimioterápicos para o linfoma canino. Medidas de segurança

para o animal, para o proprietário e para o clínico, devem ser seguidas na manipulação e na administração dos quimioterápicos.

A cirurgia como parte da terapia em cães com linfoma é controversa. Na maioria dos casos, a doença é multicêntrica não havendo indicação para cirurgia, mas sim de quimioterapia. No caso de massa tumoral única, a cirurgia pode auxiliar a quimioterapia, porém não poderá ser a única forma de tratamento, devendo estar associada à quimioterapia. O procedimento cirúrgico somente será obrigatório, quando houver obliteração da luz do trato digestivo na apresentação do linfoma alimentar (MacEWEN & YOUNG, 1996).

A radioterapia tem pouca aplicação na terapia do linfoma canino, sendo indicada nos casos de linfoma nasal e com envolvimento do sistema nervoso central (MacEWEN & YOUNG, 1996).

PROGNÓSTICO

O prognóstico para o linfoma canino está relacionado a diversos fatores como: apresentação anatômica, estágio clínico, classificação histológica e imunofenótipo. A cura da doença é obtida na minoria dos casos (< 10%). No entanto, é possível a obtenção de qualidade de vida por períodos longos na maioria dos casos (MacEWEN & YOUNG, 1996).

O sítio anatômico está relacionado com pior prognóstico quando estiver relacionado ao linfoma cutâneo primário, alimentar difuso, envolvimento primário do sistema nervoso central, infiltração da medula óssea ou circulação de linfoblastos malignos no sangue periférico (MacEWEN & YOUNG, 1996).

Cães nos estágios III, IV ou V (OMS – OWEN, 1980) e com sinais clínicos da doença têm pior prognóstico quando comparados aos animais nos estágios I ou II (OMS – OWEN, 1980) e assintomáticos. O imunofenótipo T determina pior prognóstico quando comparado

com o imunofenótipo B. A síndrome paraneoplásica de hipercalcemia normalmente está associada ao imunofenótipo T, contribuindo para um pior prognóstico. Animais que apresentam alto grau de malignidade, através das classificações histológicas do Sistema *Kiel* e da *Working Formulation*, possuem melhor resposta ao tratamento quimioterápico, porém menor tempo de sobrevida.

Ressalta-se desta forma, a importância do estadiamento clínico, da classificação histológica e imunofenotipagem para a determinação do prognóstico e auxílio na escolha do protocolo quimioterápico (MacEWEN & YOUNG, 1996).

TIPO ANATÔMICO	
	Multicêntrico
	Alimentar
	Mediastínico
	Cutâneo
	Extra Nodal (renal, neurológica, ocular, óssea, articular, etc.).

Figura 1 - Classificação Anatômica do linfoma canino proposto pela OMS, (OWEN, 1980).

ESTÁGIO CLÍNICO	
I	Envolvimento de apenas um linfonodo.
II	Envolvimento de vários linfonodos superficiais, com ou sem envolvimento de tonsilas.
III	Linfoadenomegalia generalizada.
IV	Envolvimento de fígado e/ou baço, com ou sem linfoadenomegalia generalizada.
V	Envolvimento de sangue, medula óssea e/ou outros órgãos.
SUBESTÁGIO CLÍNICO	
a	Sem sinais clínicos da doença.
b	Com sinais clínicos da doença.

Figura 2 - Estadiamento clínico do linfoma canino proposto pela OMS, (OWEN, 1980).



3(A)



3(B)

Figura 3 - (A) Cadela, Basset hound, 7 anos de idade, não castrada, apresentando linfadenomegalia periférica generalizada, decorrente da apresentação multicêntrica do linfoma canino. (B) Cadela, Bull mastiff, 3 anos de idade, não castrada, apresentando aumento de tonsilas, decorrente da apresentação multicêntrica do linfoma canino.

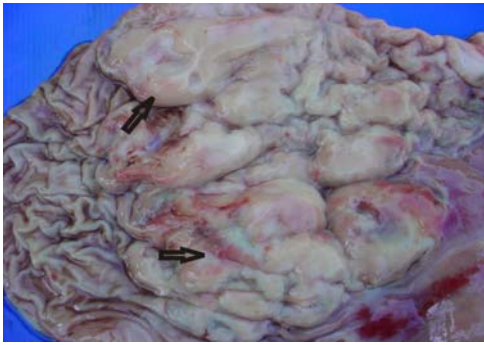


Fig. 4

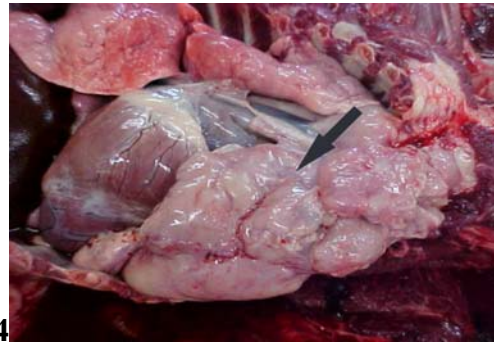


Fig. 5

Figura 4 - Linfoma alimentar. Estômago de um cão da raça Pastor Alemão de 03 anos e 06 meses de idade, com intenso espessamento da mucosa, ulcerações e áreas de hiperemia (setas), decorrente da infiltração de células linfóides neoplásicas.

Figura 5 - Linfoma mediastínico em um cão da raça Pastor Alemão de 06 anos de idade, que apresentava efusão pleural e aumento de linfonodos mediastínicos (seta).



Fig. 6

Figura 6 - Linfoma cutâneo em um cão da raça Teckel de 05 anos de idade, com apresentação de pequenos nódulos peri-labiais.

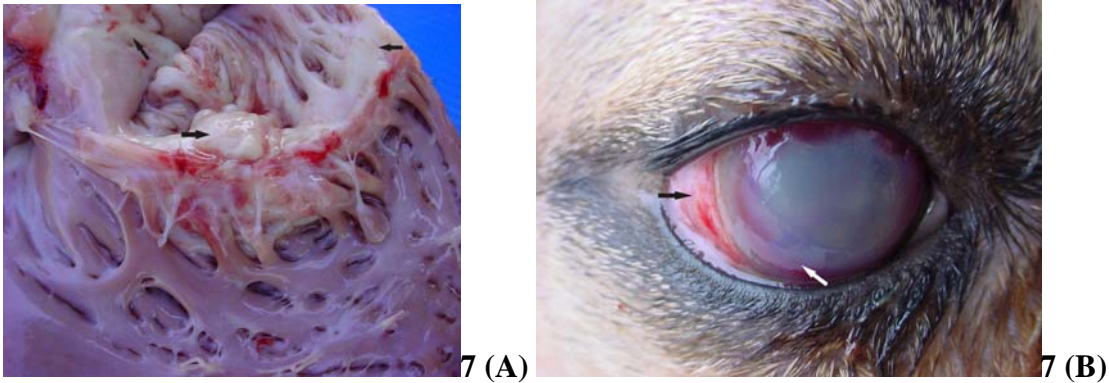


Figura 7 - Linfoma extranodal: (A) Presença de tecido neoplásico linfóide em átrio esquerdo, envolvendo a região da válvula mitral, em um cão da raça Dogue Alemão de 06 anos de idade, que apresentava efusão pericárdica e dispnéia expiratória. (B) Boxer de 03 anos de idade com quemose (seta preta), neovascularização e edema de córnea (seta branca) e ceratite ulcerativa, decorrente de linfoma ocular primário

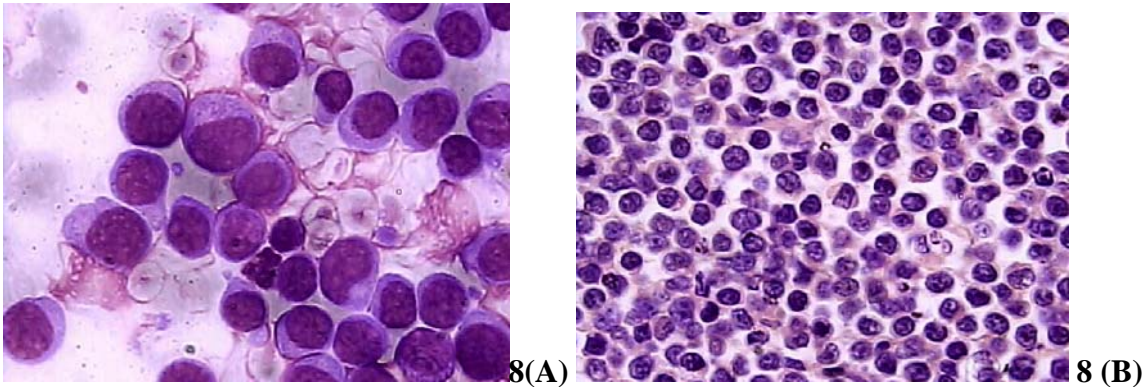


Figura 8 - (A) Fotomicrografia de aspirado por agulha fina de linfonodo de um cão com linfadenomegalia generalizada. Observar a presença de células linfóides jovens, em grande quantidade, com nucléolos evidentes e cromatina grumosa. Linfoma. GIEMSA 40X). (B) Fotomicrografia de corte histológico de um linfonodo de um cão. Observar o padrão difuso e compacto das células, com alguns nucléolos evidentes e cromatina grumosa. Linfoma. HE, 40X.

Linfoma (linfossarcoma)

Linfoadenite

Hiperplasia reativa

Metástases de outros tumores

Lupus eritematoso sistêmico

Complexo pênfigo

Infecção localizada ou sistêmica, causada por bactérias, vírus, fungos, protozoários ou algas.

Figura 9 - Diagnóstico diferencial de linfadenomegalia.

REFERÊNCIAS

- CROW, S. E. Lymphosarcoma (malignant lymphoma) in the dog: diagnosis and treatment. **The Compendium on Continuing Education**, v.4, n.4, 283-292, apr, 1982.
- DAY, M. J. Immunophenotypic characterization of cutaneous lymphoid neoplasia in the dog and cat. **Journal Comparative Pathology**, v.112, 79-96, 1995.
- 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, 566-572, nov./dez., 1990.
- De MOURA, V.M.B.D.; SEQUEIRA, J.L.; AMORIN, R. L.; BANDARRA, E.P. Aspectos Epidemiológicos dos Linfomas Caninos – Na região de Botucatu -SP. **Nosso Clínico**, ano 6, n.31, p. 32-40, 2003.
- DOBSON, J. M., BLACKWOOD, L. B., McLINNES, E. F., BOSTOCK, D.E., NICHOLILS, P., HOATHER, T. M., TOM, B. D. M. Prognostic variables in canine multicentric lymphosarcoma **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, 377-384, aug, 2001.
- FAN, T. M., KITCHELL, B. E. An update on diagnosing and treating canine lymphosarcoma **Veterinary Medicine**, 58-65, jan, 2002.
- FOURNELL-FLEURY, C., PONCE, F., FELMAN, P., BLAVIER, A, BONNEFONT, C., CHABANNE, L., MARCHAL, T., CADORE, J. L., GOY-THOLLOT, I., LEDIEU, D. GUERNATI, I., MAGNOL, J. P. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. **Veterinary Pathology**, v.39, 92-109, 2002.
- FOURNELL-FLEURY, C., MAGNOL, J. P., BRICAIRE, P., MARCHAL, T., CHABANNE, L., DELVERDIER, A, BRYON, P. A, FELMAN, P. Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. **Journal Comparative Pathology**, v.117, 35-59, 1997.
- FOURNELL-FLEURY, C. MAGNOOL, J. P., CHABANNE, L. GHERNATI, I., MARCHAL, T., BONNEFOUND, C., BRYON, P. A, FELMAN, P. Growth fractions in canine non-Hodgkin's lymphoma as determined in situ by the expression of the Ki-67 antigen. **Journal Comparative Pathology**, v.117, 61-72, 1997.
- FRENCH, R. A, SEITZ, S. E., VALLI E. O Primary epitheliotropic alimentary T-cell lymphoma with hepatic involvement in a dog. **Veterinary Pathology**, v. 33, 349-352, 1996.
- GREENLEE, P. G., FILIPPA, D. A, QUIMBY, F. W., PATNAIK, A K., CALVANSO, S. E., MATUS, R. E., KIMMEL, M. HURVITZ, A I. & LIEBERMAN, P. H. Lymphoma in dogs. A morphologic, immunologic and clinical study. **Cancer**, v. 66, 480-490, 1990.
- KIUEPEL, M., TESKE, E., BOSTOCK, D. Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. **Veterinary Pathology**, v. 36, 292-300, 1999.

- MacEWEN, E. G.; YOUNG, K. M. Canine lymphoma and lymphoid leukemia. In: WITHROW, S. J.; MacEWEN E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 2.ed Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. p451-478.
- MELLANBY, R.J., HERRTAGE, M.E., DOBSON, R.J. Treatment of canine lymphoma by veterinarians in first opinion practice in England. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, 198-202, 2002.
- MILNER, R. J., PEARSON, J., NESBIT, J. W., CLOSE, P. Immunophenotypic classification of canine malignant lymphoma on formalin-fixed paraffin wax-embedded tissue by means of CD2 and CD79a cell markers. **Onderspoort Journal of Veterinary Research**, v. 63, 309-313, 1996.
- OWEN, L.N. TNM Classification of Tumors in Domestic Animals, WHO, Genova, 1980.
- RALLIS, T., KOUTINAS, A, LEKKAS, S., PAPADIAMANTIS, C. Lymphoma (malignant lymphoma, lymphosarcoma), in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 33, 590-596, 1992.
- RASSNICK, K.M., MAULDIN, G.E., AK-SARRAF, R., MAULDIN, G. N., MOORE, A .S., MOONEY, S. C. **Journal Veterinary Internal Medicine**, MOOP chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs: a retrospective study of 117 cases (1989-2000), v. 16, 576-580, 2002.
- TESKE, E. Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. **Veterinary Quarterly**, v. 16, n.4, 209-219, 1994.
- TESKE, E., Van HEERDE, P., RUTTEMAN. G. R., KURZAMAN, D. I., MOORE, P.F., MacEWEN, G. Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. **JAVMA**, v. 205, n.12, 1722-1728, dez. 1994.
- TESKE, E., Van HEERDE, P. Diagnostic value and reproducibility of fine-needle aspiration cytology in canine malignant lymphoma. **Veterinary Quarterly**, v.18, n.3, sep, 1996.
- THRALL, M., MACY, D.W., SNYDER, S. P., HALL, R. L. Cutaneous lymphosarcoma and leukemia in a dog resembling Sézary syndrome in man. **Veterinary Pathology**, v.21, 182-186, 1984.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os aspectos epidemiológicos, morfológicos e fenotípicos do linfoma em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Levantar e descrever os dados de ocorrência do linfoma em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004.

Determinar os aspectos epidemiológicos relacionados ao gênero, idade, raça e porte físico de cães com linfoma.

Realizar a classificação anatômica e determinar o estadiamento clínico da doença, seguindo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OWEN, 1980).

Descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e morfológicos do linfoma canino de células T, utilizando os critérios da Organização Mundial de Saúde (OWEN, 1980), e os sistemas de classificação histológica da *Working Formulation* e do sistema Kiel modificado.

3 ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO

3.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO LINFOMA CANINO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO LINFOMA CANINO.

RESUMO

O linfoma canino é a principal neoplasia de origem hemolinfática. Foram analisados 186 casos de linfoma diagnosticados entre 1990 a 2004. Observou-se que cães machos apresentaram uma ocorrência maior (58,6%) do que em fêmeas (41,4%). A idade média dos animais acometidos foi de 5,9 anos. As maiores ocorrências do linfoma foram observadas em cães sem raça definida (40,3 %), Pastor Alemão (8,6%), Rottweiler (8,1%) e Boxer (7,0%). Quanto à classificação anatômica e estadiamento clínico, a maior ocorrência foi a da forma multicêntrica (68,8%) e os estádios III (37,1%) e IV (43,5%), respectivamente.

PALAVRAS CHAVES: Linfoma canino, epidemiologia, classificação anatômica, estadiamento clínico.

ABSTRACT

Canine malignant lymphoma (CML) is a common lymphoid tumor. Canine lymphomas from 1990 to 2004 (n=186) were analyzed on epidemiological aspects. The occurrence of CML in males (58,6%) was greater than in females (41,4%). The middle age of affected dogs was 5,9 years. The most common breeds in this study were mixed breed (40,3%), German Sheepdog (8,6%), Rottweiler (8,1%) and Boxer (7,0%). For the anatomical classification and the clinical staging of CML, the most common were multicentric form (68,8%) and stage III (37,1%) and IV (43,5%), respectively.

Keywords: canine malignant lymphoma, epidemiological aspects, lymphoma anatomical classification, lymphoma clinical staging.

INTRODUÇÃO

O linfoma é uma neoplasia maligna com origem em tecido linfóide, sendo o principal tumor hematopoiético no cão (MILNER et al. 1996). O linfoma tem aparecimento espontâneo, representando de 8,5 a 9% de todos os tumores caninos (DOBSON et al., 2001). Caracteriza-se por elevada agressividade e, ao contrário do que ocorre em humanos, felinos, bovinos, roedores e aves, a relação com agentes virais não foi definitivamente demonstrada, apesar de relatos anteriores sobre a associação de retrovírus nas células tumorais (FOURNELL-FLEURY et al., 1997). Fatores ambientais têm sido investigados na tentativa de determinar a etiologia do linfoma, principalmente quando da exposição ao herbicida 2,4 ácido diclorofenoxiacético (2,4 D). Estudo realizado em cães com linfoma expostos ao 2,4 D, através da técnica de reação em cadeia pela polimerase (PCR), demonstrou mutações no oncogene celular *N-ras* (FOURNELL-FLEURY et al., 2002).

Estudos epidemiológicos realizados em outros países, estimam incidência anual de aproximadamente 33 casos de linfoma para cada 100.000 cães (FOURNELL-FLEURY et al., 2002). O linfoma afeta cães de todas as idades, predominantemente os de meia idade (6,3 a 7,7 anos), não havendo predileção relacionada ao sexo (TESKE, 1994; MILNER et al., 1996). O risco para o aparecimento do linfoma aumenta nas seguintes raças: Scottish Terrier; Basset Hound; Airedale Terrier; Bulldog; Boxer; Golden Retriever, Poodle e Pastor Alemão (RALLIS et al., 1992; DOBSON et al., 2001; MELLANBY, HERRTAGE & DOBSON, 2002). Raças de pequeno porte como Teckel, Lulu da Pomerânia e Poodle miniatura têm menor risco (CROW, 1982). Predisposição genética foi relatada em Bull Mastiff, um grupo de Otterhounds e uma família de Rottweilers (MacEWEN & YOUNG, 1996).

O linfoma canino é classificado anatomicamente de acordo com a origem, seguindo a classificação anatômica proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (OWEN, 1980).

Esta classificação contempla as seguintes categorias: multicêntrico, alimentar, mediastínico, cutâneo e extranodal, sendo a apresentação multicêntrica a mais comum, ocorrendo em até 84% dos casos.

Dentro da classificação anatômica proposta pela OMS, há o estadiamento clínico que compreende a extensão da doença em outros órgãos, presença de síndromes paraneoplásicas e sinais clínicos (THRALL et al., 1984; De BOER, TURREL & MOORE, 1990; DAY, 1995). Este estadiamento auxilia na determinação do prognóstico do animal com linfoma, variando o grau de I a V. A maioria dos animais apresenta-se com grau III ou IV da doença quando da avaliação clínica (CROW, 1982; TESKE et al., 1994; MILNER et al, 1996).

O conhecimento destes dados torna-se importante para estabelecer diagnóstico mais preciso e precoce, permitindo um tratamento adequado e uma melhora na taxa de sobrevivência dos animais portadores de linfoma. Apesar de numerosos estudos sobre linfoma na literatura mundial, dados referentes a aspectos epidemiológicos são escassos no Brasil. O objetivo deste trabalho foi avaliar aspectos epidemiológicos do linfoma canino na região de Londrina – Paraná.

MATERIAL E MÉTODOS

Grupo I

Foi realizado um levantamento de 186 casos de linfoma canino no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina – PR (HV-UEL), no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004. Os dados foram obtidos através dos prontuários de atendimento clínico e dos laudos de exames citológicos, histopatológicos ou de necropsias, de cães atendidos no HV-UEL e de material enviado por outras instituições do Estado, bem como de clínicas particulares da região Norte do Paraná.

Grupo II

Realizou-se levantamento dos dados de todos os cães atendidos no HV-UEL (n=8560) no período entre outubro de 2002 a outubro de 2004, para se determinar a distribuição das raças atendidas neste período e verificar uma possível associação da raça aos casos de linfoma (n=61) registrados no mesmo período. Em 30 animais foi realizada punção de medula óssea na crista ilíaca ou cartilagem xifóide para detecção de infiltrado linfóide neoplásico.

Para todos os cães foram obtidos dados sobre idade, sexo e raça. Nos cães com linfoma foram obtidos dados da anamnese, do exame físico, porte físico, classificação anatômica e estadiamento clínico do tumor. A classificação anatômica e o estadiamento clínicos utilizados seguiram os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde. (OWEN, 1980; TESKE, 1994; TESKE & HEERDE, 1996).

Os cães foram classificados pelo porte físico em pequeno, médio, grande e gigante. Para os animais SRD, o porte foi estabelecido pelo peso corpóreo sendo considerados de pequeno porte cães com peso \leq a 10kg, porte médio > 10 e ≤ 20 kg, grande porte > 20 e ≤ 40 kg e cães gigantes com peso > 40 kg.

Análise estatística

No grupo II foi analisado pelo teste de qui-quadrado a influência da raça na ocorrência do linfoma. Foi considerado o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

A distribuição racial dos cães do grupo I foi muito heterogênea, sendo que 111 (59,7%) eram de raça definida e 77 (40,3%) SRD. Dentre os animais de raça definida, as raças que apresentaram maior ocorrência de linfoma foram Pastor Alemão, Rottweiler, Boxer e Cocker Spaniel Inglês (Tab. 1).

Neste grupo, 58,6% (109/186) eram machos e 41,4% (77/186) fêmeas. Ao analisar-se a frequência de machos e fêmeas em relação às raças, verificou-se que este percentual sofre variações de acordo com as raças (Tab. 1).

Tabela 1 - Distribuição do gênero de acordo com a raça, em 186 cães com linfoma atendidos no HV-UEL, no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004.

Raças	Total de animais	% de fêmeas	% de machos	% da raça no grupo I (n=186)	% da raça no grupo de raças definidas (n=111)
Boxer	13	69,2	30,8	7,0	11,7
Cocker Spaniel Inglês	11	54,5	45,4	5,9	9,9
Teckel	07	28,6	71,4	3,8	6,3
Doberman	06	40,0	60,0	3,2	5,4
Dogue Alemão	06	40,0	60,0	3,2	5,4
Fila Brasileiro	10	70,0	30,0	5,4	9,0
Pastor Alemão	16	18,8	81,2	8,6	14,4
Rottweiler	15	46,7	53,3	8,1	13,5
Outras Raças	27	37,0	63,0	14,5	24,3
SRD	75	38,7	61,3	40,3	0,0
TOTAL	186	41,4	58,6	100,0	100,0

No grupo II não houve diferença significativa na ocorrência de linfoma nas diferentes raças (Tab. 2).

Tabela 2 - Distribuição das raças no total de cães atendidos no HV-UEL de outubro de 2002 a 2004, e ocorrência de linfoma canino neste período.

Raças	Número de cães atendidos de acordo com a raça (%)	Número de cães com linfoma de acordo com a raça (%)
Boxer	312 (3,6%)	5 (8,2)
Cocker	445 (5,2%)	3 (4,9%)
Teckel	340 (4,0%)	1 (1,6%)
Doberman	44 (0,5%)	0 (0,0%)
Dogue Alemão	67 (0,8%)	1 (1,6%)
Fila Brasileiro	262 (3,0%)	2 (3,2%)
Pastor Alemão	468 (5,5%)	7 (11,5%)
Pinscher	706 (8,2%)	2 (3,2%)
Poodle	1064 (12,4%)	1 (1,6%)
Rottweiler	463 (5,4%)	10 (16,4%)
Outras Raças	642 (7,5%)	7 (11,5%)
SRD	3338 (39,0%)	22 (36,1%)
TOTAL	8560 (100,0%)	61 (100,0%)

No grupo I verificou-se uma maior ocorrência de linfoma em animais com 02 a 05 anos com 45,1% (84/186), seguido de cães com idade entre 05 e 10 anos com 42,0% (78/186). Cães com menos de 02 anos de idade ou acima de 10 anos apresentaram uma ocorrência de 3,2% (6/186) e 9,7% (18/186), respectivamente.

Quanto ao porte físico dos animais com raça definida, no grupo I verificou-se uma maior ocorrência de linfoma em cães de grande porte (37,9%) e de raças gigantes (31,5%). No entanto, em cães SRD houve uma inversão destas ocorrências, observando-se os maiores percentuais em cães de pequeno (44%) e médio (37,3%) porte (Fig 1).

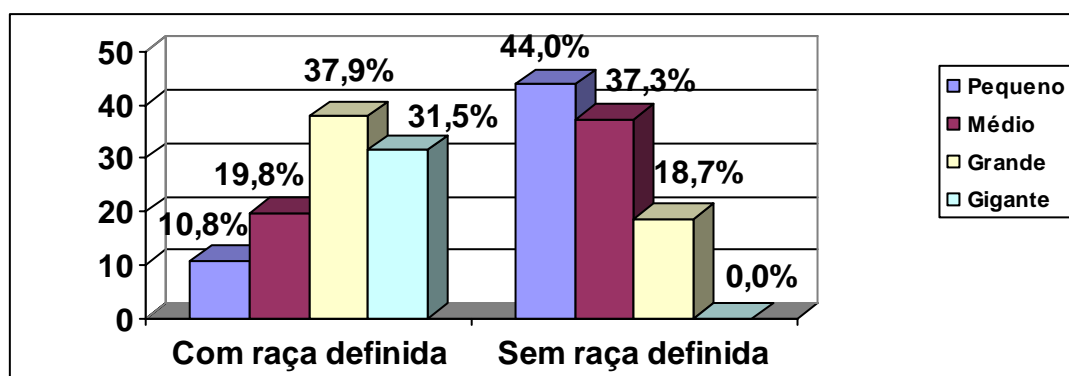


Figura 1 - Relação entre a ocorrência de linfoma (%) em animais com e sem raça definida e o porte físico, em cães atendidos no HV-UEL, de janeiro de 1990 a outubro de 2004.

Em relação à classificação anatômica, a apresentação multicêntrica foi a mais freqüente manifestando-se em 68,8% dos casos, seguido da apresentação cutânea (12,9%), (Fig 2).

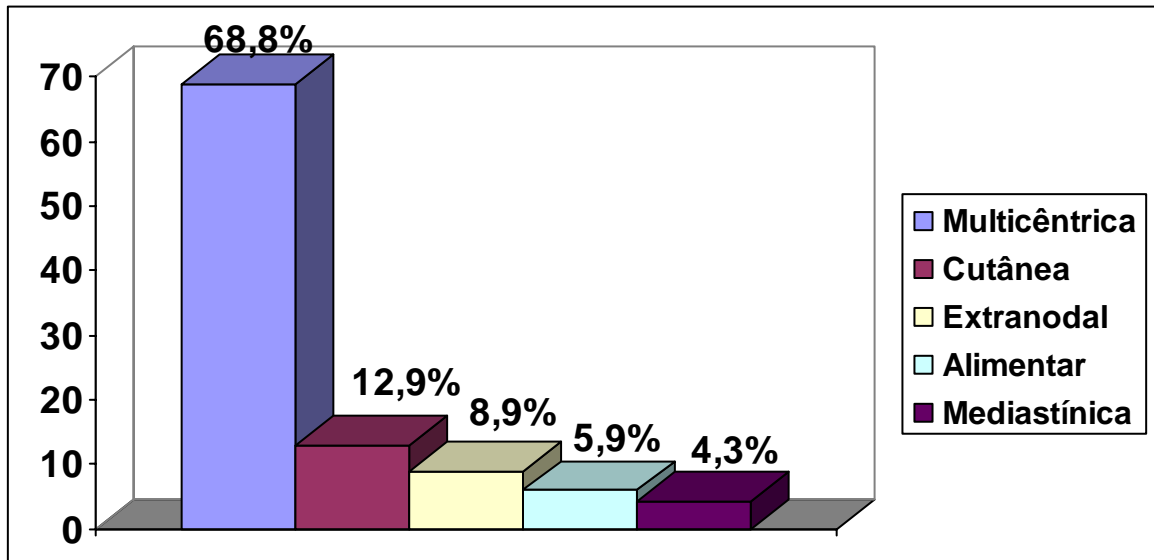


Figura 2 - Relação entre a ocorrência de linfoma (%) e a classificação anatômica em cães atendidos no HV-UEL, de janeiro de 1990 a outubro de 2004.

Em relação ao estadiamento clínico da neoplasia, o estágio IV foi o mais freqüente com 43,5% dos casos, seguido do estágio III com 37,1% (Fig 3).

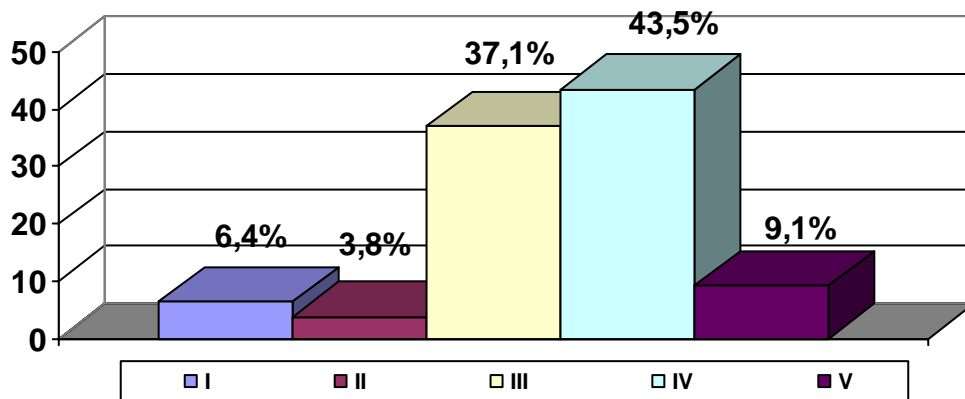


Figura 3 - Relação entre a ocorrência de linfoma (%) e o estadiamento clínico, em cães atendidos no HV-UEL, de janeiro de 1990 a outubro de 2004.

Neste trabalho, em 30 animais foram realizadas as punções da medula óssea para análise. Em 45% destes foi detectado a presença de infiltrado linfóide neoplásico, caracterizando assim o grau V do linfoma. Apenas 03 destes animais possuíam alterações hematológicas, sendo que dois apresentavam anemia normocítica normocrômica e apenas um estava com linfocitose. Desta forma, possivelmente o estágio V esteja sub-representado devendo-se fazer um estudo prospectivo para se avaliar a real prevalência do estágio nos cães com linfoma.

DISCUSSÃO

A influência do sexo na ocorrência do linfoma canino é controversa e varia muito dependendo do estudo. Neste estudo, a maior ocorrência apresentou-se em machos com 58,6% dos casos, assemelhando-se com o descrito por Rallis (1992), Sequeira & Franco, (1992), Sequeira et al., (1999) e De Moura, Sequeira & Bandarra (1999), apesar do número de animais avaliados nos estudos citados serem menores do que os deste estudo. No entanto, Teske (1994) cita uma maior ocorrência do linfoma em fêmeas. Apesar das divergências, acredita-se que não há influência do gênero na ocorrência do linfoma (MOULTON & HARVEY, 1990). Todos estes relatos levaram em consideração a população total dos cães com linfoma.

No presente estudo, foi avaliado se o percentual de ocorrência em machos e fêmeas observado no grupo I era mantido ao considerarmos as raças com maior ocorrência da doença. Pode-se observar que há uma diversidade muito grande em relação à proporção entre machos e fêmeas em determinadas raças. Animais SRD, Teckel, Doberman e Pastor Alemão apresentaram uma ocorrência maior em machos, com uma variação de 70 a 81%. Cães das raças Boxer e Fila Brasileiro apresentaram uma ocorrência de 69.2 e 70.0%, respectivamente

em fêmeas. Nas demais raças, os valores da ocorrência foram similares aos da população total.

Na literatura consultada, não foi encontrado nenhum indicativo da influência do gênero em determinada raça, com relação a ocorrência de linfoma. Para se determinar se há ou não predisposição de linfoma relacionado ao gênero nestas raças, é necessário estabelecer a população de cães existentes em Londrina e região, assim como a população total de cães atendidos no HV-UEL nos últimos 14 anos, verificando-se a distribuição do sexo em cada raça na população geral e na população hospitalar.

Nossos resultados evidenciam a necessidade de estudos epidemiológicos mais amplos, que permitam estabelecer se há ou não predisposição sexual em determinadas raças de apresentar linfoma. Valli (1993) relata a existência de indícios de menor ocorrência do linfoma em fêmeas e machos castrados.

A predisposição racial já foi descrita em Scottish Terrier; Basset Hound; Airedale Terrier; Bulldog; Boxer; Golden Retriever, Poodle e Pastor Alemão (RALLIS et al., 1992; DOBSON, et al. 2001; MELLANBY, HERRTAGE & DOBSON, 2002), enquanto a predisposição genética foi descrita em Bull Mastiff e Otterhounds (MacEWEN & YOUNG, 1996).

Neste estudo, podemos observar que cães de raça definida apresentaram uma maior ocorrência de linfoma do que cães SRD. Raças, como Pastor Alemão, Rottweiler e Boxer tiveram maior ocorrência da doença quando comparados com a população total. No entanto, ao contrário dos relatos da literatura, a raça que apresentou a segunda maior ocorrência foi a Rottweiler, o que pode sugerir que esta raça tenha uma predisposição para o aparecimento do linfoma. MacEwen & Young (1996) relatam uma predisposição genética em uma família de Rottweiler, porém com os resultados demonstrados, novos estudo devem ser feitos para se verificar se outras linhagens de cães Rottweiler têm a mesma predisposição genética.

Animais da raça Fila Brasileiro apresentaram prevalência alta, porém não há descrição na literatura de que a raça tenha maior predisposição à doença, uma vez que a raça é pouco difundida pelo mundo. Outras raças descritas na literatura com alto risco para o desenvolvimento do linfoma, não são comuns em nossa região.

No entanto, cães da raça Poodle que apresentam predisposição ao linfoma (TESKE, 1994) e que são comuns em nosso meio, não apresentaram ocorrência elevada. Considerando os dois últimos anos, foi diagnosticado um caso de linfoma em Poodle, o que equivale a 1,6% dos cães com linfoma neste período. Porém, a população de Poodles no mesmo período, foi de 12,4% dos cães atendidos no HV-UEL. Desta forma, seria esperado uma maior ocorrência de linfoma em Poodle. Com isso, podemos inferir que não há uma clara predisposição para cães desta raça em nossa região. Novos estudos devem ser feitos nesta raça, para se determinar uma real predisposição para o linfoma.

Para as demais raças definidas, as ocorrências observadas em nosso estudo condizem com a predisposição racial descrita na literatura. Desta forma, podemos inferir que a predisposição racial descrita, também se aplica em nossos cães, mesmo existindo uma maior ocorrência em cães SRD.

Em cães de raça definida a maior ocorrência foi observada em animais de grande porte (37,9%), assemelhando-se ao descrito na literatura nacional por Sequeira & Franco, (1992) e De Moura, Sequeira & Bandarra (1999), assim como a resultados descritos na literatura internacional (TESKE, 1994; KIUPEL, TESKE & BOSTOCK et al., 1999). Entretanto, em cães SRD constatou-se maior ocorrência de linfoma em cães de pequeno porte. Pode-se sugerir que o porte do animal não influencia alguma sobre a ocorrência da doença, tendo maior importância a predisposição racial.

O linfoma canino é observado frequentemente em animais adultos e idosos, com uma média de 6,3 a 7,7 anos (RALLIS, 1992; TESKE, 1994). Moulton & Harvey (1990)

descrevem uma freqüência de 80% dos casos em animais entre 05 e 11 anos. Resultados similares foram encontrados no Brasil por Sequeira & Franco, (1992) que relataram uma freqüência de 80% dos casos em cães com idade entre 04 e 13 anos.

Neste estudo, a idade média foi de 5,9 anos, similar a descrita por Teske (1994). Ao se analisar os diferentes grupos de faixas etárias, observa-se a maior ocorrência nos animais de 02 a 05 anos com 45,1%. Estes resultados assemelham-se aos descritos por De Moura, Sequeira & Bandarra (1999) na região de Botucatu – São Paulo.

A forma multicêntrica do linfoma, caracterizada por linfadenomegalia generalizada, é a mais comum em cães. Madwell & Theilen (1987) estudaram 144 casos e verificaram que 84% dos casos eram multicêntricos, 6,9% alimentar, 5,0% mediastínicos, sendo a forma cutânea e extranodal as de menor freqüência. Estudo realizado por Sequeira et al. (1999) em Botucatu demonstrou um percentual de 91,2% da forma multicêntrica, 5,9% mediastínica e 2,9% alimentar. Neste estudo, a forma multicêntrica foi a mais comum (68,8%), entretanto diferiu da literatura quando se analisa o percentual das outras apresentações anatômicas.

O linfoma alimentar e mediastínico determinam sinais inespecíficos no paciente, dificultando um correto diagnóstico da doença. Tendo em vista que estas apresentações normalmente possuem um pior prognóstico, muitos animais vêm a óbito sem o diagnóstico correto. Além deste fator, nem todos os animais que vêm a óbito são submetidos à necropsia, podendo determinar uma menor ocorrência destas apresentações anatômicas do linfoma em cães.

Outro aspecto a ser considerado, é o fato do linfoma multicêntrico poder infiltrar em qualquer parte do organismo, mimetizando algumas vezes uma outra forma anatômica. Além destes aspectos, considera-se que diferenças ambientais e o tipo de alimento podem interferir na apresentação (VONDERHARR & MORRISON, 1998).

Neste estudo, a maior ocorrência foi observada nos estádios IV e III, com 43,6% e 37,1% respectivamente. Estes achados concordam com os descritos na literatura, que refere uma maior facilidade em diagnosticar os estádios avançados já que são mais facilmente percebidos pelos proprietários (GREENLEE et al., 1990; TESKE, 1994). Os estádios III e IV apresentam resultados similares em muitos estudos. Porém, para avaliação do estágio V deve-se realizar obrigatoriamente a punção de medula óssea. Neste caso, muitos trabalhos podem não ter uma maior prevalência do estágio V, pela ausência de análise da medula óssea.

CONCLUSÃO

No levantamento de casos de linfoma canino do HV-UEL, alguns aspectos epidemiológicos foram similares aos encontrados em literatura internacional e nacional. No entanto, pode-se verificar que apesar de não haver predisposição quanto ao gênero no linfoma canino, em algumas raças esse fator deve ser melhor avaliado.

A ocorrência do linfoma canino em animais de raça pura assemelha-se ao descrito na literatura, com exceção de cães das raças Poodle e Rottweiler, que apresentaram menor e maior ocorrência respectivamente.

O porte físico tem importância distinta entre os cães com raça definida e os SRD, uma vez que há uma inversão na ocorrência da doença nestes cães considerando o porte físico.

A classificação anatômica do linfoma canino teve ocorrência similar a outros estudos, assim como o estadiamento clínico.

REFERÊNCIAS

- CROW, S. E. Lymphosarcoma (malignant lymphoma) in the dog: diagnosis and treatment. **The Compendium on Continuing Education**, v.4, n.4, 283-292, apr, 1982.
- DAY, M. J. Immunophenotypic characterization of cutaneous lymphoid neoplasia in the dog and cat. **Journal Comparative Pathology**, v.112, 79-96, 1995.
- 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, 566-572, nov./dez., 1990.
- De MOURA, V.M.B.D.; SEQUEIRA, J.L., Linfoma Canino. **Revista de Educação Continuada do CRMV – SP**, v.2, n.2, p. 29-33, 1999.
- DOBSON, J. M., BLACKWOOD, L. B., McLINNES, E. F., BOSTOCK, D.E., NICHOLLS, P., HOATHER, T. M., TOM, B. D. M. Prognostic variables in canine multicentric lymphosarcoma **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, 377-384, aug, 2001.
- FOURNELL-FLEURY, C., PONCE, F., FELMAN, P., BLAVIER, A, BONNEFONT, C., CHABANNE, L., MARCHAL, T., CADORE, J. L., GOY-THOLLOT, I., LEDIEU, D. GUERNATI, I., MAGNOL, J. P. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. **Veterinary Pathology**, v.39, 92-109, 2002.
- FOURNELL-FLEURY, C., MAGNOL, J. P., BRICAIRE, P., MARCHAL, T., CHABANNE, L., DELVERDIER, A, BRYON, P. A, FELMAN, P. Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. **Journal Comparative Pathology**, v.117, 35-59, 1997.
- FRENCH, R. A, SEITZ, S. E., VALLI E. O Primary epitheliotropic alimentary T-cell lymphoma with hepatic involvement in a dog. **Veterinary Pathology**, v. 33, 349-352, 1996.
- GREENLEE, P. G., FILIPPA, D. A, QUIMBY, F. W., PATNAIK, A K., CALVANSO, S. E., MATUS, R. E., KIMMEL, M. HURVITZ, A I. & LIEBERMAN, P. H. Lymphoma in dogs. A morphologic, immunologic and clinical study. **Cancer**, v. 66, 480-490, 1990.
- KIUEP, M., TESKE, E., BOSTOCK, D. Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. **Veterinary Pathology**, v. 36, 292-300, 1999.
- MacEWEN, E. G.; YOUNG, K. M. Canine lymphoma and lymphoid leukemia. In: WITHROW, S. J.; MacEWEN E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 2.ed Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. p451-478.
- MADWELL, B.R. & THEILEN, G.H. Hematopoietic neoplasms, sarcomas and related conditions. Part IV: Canine. In: **Veterinary cancer medicine**, 2ed.. Philadelphia: Lea Febiger, 1987, p. 392-407.
- MELLANBY, R.J., HERRTAGE, M.E., DOBSON, R.J. Treatment of canine lymphoma by veterinarians in first opinion practice in England. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, 198-202, 2002.

- MILNER, R. J., PEARSON, J., NESBIT, J. W., CLOSE, P. Immunophenotypic classification of canine malignant lymphoma on formalin-fixed paraffin wax-embedded tissue by means of CD2 and CD79a cell markers. **Onderspoort Journal of Veterinary Research**, v. 63, 309-313, 1996.
- MOULTON, J.E. & HARVEY, J.W. Tumors of the lymphoid and hematopoietic tissues In: MOULTON, J.E. **Tumors in Domestic Animals**. London: University of California Press, 1990, p. 231-44.
- OWEN, L. TNM Classification of tumors in domestic animals. Geneva. **World Health Organization**, 1980; p. 46-47.
- RALLIS, T., KOUTINAS, A, LEKKAS, S., PAPADIAMANTIS, C. Lymphoma (malignant lymphoma, lymphosarcoma), in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 33, 590-596, 1992.
- SEQUEIRA, J.L. FRANCO, M. Características anátomo-clínicas dos linfomas caninos. **Jornal de Anatomopatologista**, v.7. n. 2, p. 06-08, 1992.
- SEQUEIRA, J.L.; FRANCO, M.; BANDARRA, E.P.; FIGUEIREDO, L.M.A.; ROCHA, N.S.. Características Anatomoclínicas dos Linfomas Caninos na região de Botucatu/SP. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.51, n.3, p.245-9, 1999.
- TESKE, E. Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. **Veterinary Quarterly**, v. 16, n.4, 209-219, 1994.
- TESKE, E., Van HEERDE, P., RUTTEMAN, G. R., KURZAMAN, D. I., MOORE, P.F., MacEWEN, G. Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. **JAVMA**, v. 205, n.12, 1722-1728, dez. 1994.
- TESKE, E., Van HEERDE, P. Diagnostic value and reproducibility of fine-needle aspiration cytology in canine malignant lymphoma. **Veterinary Quarterly**, v.18, n.3, sep, 1996.
- THRALL, M., MACY, D.W., SNYDER, S. P., HALL, R. L. Cutaneous lymphosarcoma and leukemia in a dog resembling Sézary syndrome in man. **Veterinary Pathology**, v.21, 182-186, 1984.
- VALLI, V.E.O. The hematopoietic system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C., PALMER, N. **Pathology of domestic animals**, 4 ed. New York: Academic, 1993, v. 3, p. 149-53.
- VONDERHAAR, M.A. & MORRISSON, W.B. Lymphosarcoma. In: Morriison, W.B. **Cancer in dogs and cats**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1998, p.667-95.

3.2 LINFOMA CANINO DE CÉLULAS T: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS.

LINFOMA CANINO DE CÉLULAS T: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a ocorrência e os aspectos clínicos, morfológicos e imunoistoquímicos de linfomas caninos de células T, utilizando dois sistemas de classificação histológicos, a *Working Formulation* e o sistema Kiel modificado. Foram avaliados 71 cães com linfoma, dos quais 38 foram classificados imunoistoquimicamente como de células T. Os resultados obtidos na classificação histológica pela *Working Formulation* e pelo sistema Kiel modificado demonstraram que o grau intermediário de malignidade foi o de maior ocorrência (18/38), seguido pelo alto grau de malignidade (15/38) e baixo grau (5/38) de malignidade. Em todos os animais avaliados observou-se o padrão arquitetural difuso. Em cada grau de malignidade houve o predomínio de um subtipo celular, sendo os mais freqüentes o de células pequenas e clivadas/ centrocítico (13/38) e o imunoblástico (12/38). Verificou-se que cães com raça definida apresentaram uma maior ocorrência de linfoma de células T (24/38), sendo as raças Boxer, Cocker Spaniel Inglês e Rottweiler as mais afetadas. Observou-se também uma maior ocorrência em machos (21/38), tendo os animais idade entre 1 – 13 anos, com uma mediana de 5,8 anos. Quanto à classificação anatômica a forma multicêntrica foi a de maior ocorrência (29/38) e os estádios clínicos IV (15/38) e III (14/38) os mais freqüentes.

Palavras-chave: Linfoma células T, cães, epidemiologia, estadiamento clínico, morfologia.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the incidence and clinical, morphological and immunological aspects of canine T-cell lymphomas. From 71 canine lymphomas, 38 were classified by immunohistochemistry as T-cell lymphomas. According to the *Working Formulation* and Kiel classification, 18 were classified as intermediate-grade, 15 as high-grade and 5 as low-grade. The pattern of lymphomatous proliferation was diffuse in all 38 animals. Among the intermediate-grade, 13 were small cleaved cells/centrocytic lymphomas and 12 were immunoblastic lymphomas. T-cell lymphoma was more common in defined breeds (24/38), such as Boxers, English cockers and Rottweilers. The occurrence of T-cell lymphoma in males (21/38) was greater than in females and the median age was 5,8 years (1 to 13 years). For the anatomical classification and the clinical staging of T-cell lymphomas, the most common were multicentric form (29/38) and stage IV (15/38) and III (14/38), respectively.

Keywords: canine malignant lymphoma, epidemiological aspects, lymphoma anatomical classification, lymphoma clinical staging.

INTRODUÇÃO

O linfoma é a terceira neoplasia de maior ocorrência no cão. É uma neoplasia extremamente agressiva e sua etiologia permanece obscura. Histologicamente possui características similares ao linfoma não-Hodgkin humano (FOURNELL-FLEURY, 1997a).

Diferentes classificações histológicas para o linfoma humano têm sido adaptadas para o linfoma canino (TESKE, 1994; MILNER et al, 1996). Dois sistemas de classificação do linfoma humano, a *Working Formulation (National Cancer Institute)* e o sistema *Kiel* foram os mais facilmente adaptados e considerados os mais completos quando comparados a outros sistemas de classificação (LENNERT, STEIN & KAISERLING, 1975; TESKE et al., 1994; MILNER et al., 1996; KIUPEL, TESKE & BOSTOCK, 1999).

A *Working Formulation* classifica o tumor em difuso ou folicular, com base no padrão tecidual, e em pequeno, clivado, grande e imunoblástico de acordo com o tipo celular (LIEBERMAN et al., 1986; MacEWEN & YOUNG, 1996). Já o sistema *Kiel* modificado avalia a morfologia celular (centroblástico, centrocítico e imunoblástico) e a imunofenotipagem (células B ou T). Ambos os sistemas classificam se a neoplasia é de baixa ou alta malignidade, sendo que a *Working Formulation* acrescenta um grau intermediário de malignidade (LIEBERMAN et al., 1986; MacEWEN & YOUNG, 1996).

Os sistemas de classificação auxiliam na determinação do prognóstico dos linfomas. A classificação da *Working Formulation* tem maior correlação na determinação do tempo de sobrevida do animal (KIUPEL, TESKE & BOSTOCK, 1999). O padrão de arquitetura folicular em cães não está correlacionado com prognóstico, sendo encontrado na minoria dos casos. Em seres humanos, ao contrário, aproximadamente 30% dos linfomas não-Hodgkins são foliculares determinando um prognóstico favorável (TESKE, 1994). Na maioria dos estudos, demonstrou-se que linfomas de alto grau de malignidade apresentam com maior frequência, remissão completa em resposta à quimioterapia, quando comparados aos de baixa

malignidade. No entanto, cães com linfoma de baixo grau de malignidade têm maior tempo de vida sem quimioterapia agressiva (MacEWEN & YOUNG, 1996).

O sistema *Kiel* modificado auxilia na determinação do tempo de reincidência nos animais tratados, acreditando-se que também tenha utilização na estimativa do tempo de sobrevivência (KIUPEL, TESKE & BOSTOCK, 1999). A imunofenotipagem passou a ter importância prognóstica, nos cães com linfoma, quando se verificou que o linfoma de células T tinha prognóstico pior para o tempo de vida e o período livre da doença do que o linfoma de células B (GREENLEE et al., 1990; KIUPEL, TESKE & BOSTOCK, 1999).

Em cães observa-se maior incidência de linfomas com imunofenótipo B (FOURNELL-FLEURY et al., 1997b), porém Teske *et al.* (1994) observaram uma alta incidência do fenótipo T (37,9%).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a ocorrência e os aspectos clínicos, morfológicos e imunoistoquímicos de 38 casos de linfoma T canino, utilizando dois sistemas de classificação histológicos, a *Working Formulation* e o sistema *Kiel* modificado.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Dentre 71 casos de linfoma canino encaminhados ao laboratório de Anatomia Patológica da Universidade Estadual de Londrina no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004, todos submetidos à técnica de imunoistoquímica, 38 casos de linfoma de células T foram avaliados. Todos os animais foram submetidos ao exame clínico, classificação anatômica e estadiamento da neoplasia de acordo com os critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OWEN, 1980; TESKE, 1994). Os dados referentes à idade, gênero e raça também foram analisados.

O diagnóstico foi realizado através de exame citológico de aspirado por agulha fina ou decalque de linfonodos aumentados ou nódulos cutâneos, sendo que em alguns em pacientes com efusões cavitárias, o diagnóstico foi obtido através da análise citológica do sedimento do líquido. De todos os animais foram obtidos fragmentos de linfonodos ou de nódulos cutâneos cirurgicamente ou durante a necropsia.

Exame citológico e histopatológico

Os esfregaços e decalques obtidos foram fixados em metanol e corados pelo método de Giemsa. Os critérios de classificação morfológica basearam-se nos descritos por Fournel-Fleury et al. (2002).

Os fragmentos de linfonodo ou nódulos cutâneos foram fixados em solução de formalina tamponada a 10% e processados rotineiramente até a inclusão em parafina. Cortes de 5 µm de espessura foram obtidos e posteriormente corados pelo método de Hematoxilina e Eosina (HE).

As classificações histológicas utilizadas foram a *Working Formulation* (National Cancer Institute, 1982) e pelo sistema Kiel modificado (LENNERT *et al.*, 1975; De MOURA, SEQUEIRA & BANDARRA, 1999), propostas para linfomas não-Hodgkin humanos. As características morfológicas celulares e o padrão arquitetural para a classificação do linfoma de acordo com cada método estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação histológica do linfoma não-Hodgkin pelos critérios da *Working formulation* e pelo sistema *Kiel* modificado *.

GRAU DE MALIGNIDADE	WORKING FORMULATION	SISTEMA KIEL
BAIXO GRAU	Linfocítico, pequenas células.	Linfocítico Linfoplasmocítico
	Folicular, com predomínio de células clivadas e pequenas.	Centrocítico (Folicular)
	Folicular, misto de células pequenas e grandes clivadas.	Centrocítico/centroblástico (Folicular)
GRAU INTERMEDIÁRIO	Folicular predomínio de grandes células.	Centrocítico/centroblástico
	Difuso células pequenas clivadas	Centrocítico (Difuso)
	Difuso, misto de pequenas e grandes células.	Centrocítico/centroblástico
	Difuso, grandes células	Centroblástico
ALTO GRAU	Imunoblástico	Imunoblástico
	Linfoblástico	Linfoblástico B
	Células não clivadas pequenas	Linfoblástico T

* Modificado por De MOURA & SEQUEIRA, 2000

Exame imunoistoquímico

Para a detecção do imunofenótipo T utilizou-se técnica padrão de imunoperoxidase pelo método do polímero (sistema Envision, Dako Corp., K1491). O imunofenótipo foi estabelecido utilizando-se anticorpo policlonal contra CD3.

Os cortes histológicos foram colocados em lâminas previamente tratadas com poli L-lysina, sendo então desparafinizados e submetidos à recuperação antigênica em solução de EDTA (10mM/pH8,0) com aquecimento à 95°C por três sessões de cinco minutos. Após o bloqueio da peroxidase endógena, os cortes foram incubados com anticorpo policlonal CD-3 pronto para o uso (Dako Corp., N1580) durante 18 horas à 4°C. Após dois banhos em solução TRIS pH 7,4, os cortes foram incubados por 30 minutos com o kit Dako Envision, sendo então submetidos à aplicação do cromógeno (3-3' diaminobenzidina, Sigma Chemical CO – D5637). Os cortes foram contra-corados com hematoxilina de Harris por 30 segundos. Soro não imune foi utilizado como controle negativo para cada espécie. Como controle positivo utilizou-se um linfonodo normal de cão.

RESULTADOS

Ocorrência, classificação histológica e imunoistoquímica

A ocorrência de linfomas de células T em cães atendidos no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004 foi de 53,5% (38/71). Os resultados obtidos na classificação histológica pela *Working Formulation* e pelo sistema Kiel modificado demonstraram que o grau intermediário de malignidade (Fig 1) foi o de maior ocorrência (18/38), seguido pelo alto grau de malignidade (15/38, Fig 2) e baixo grau (5/38) de malignidade (Tab 1 e 2).

Em todos os animais avaliados observou-se o padrão arquitetural difuso. Em cada grau de malignidade houve o predomínio de um subtipo celular, sendo os mais frequentes o de células pequenas e clivadas/ centrocítico (13/38) e o imunoblástico (12/38, Tab. 1 e 2).

Em 38 das amostras avaliadas obteve-se marcação positiva para o anticorpo policlonal CD3, sendo classificados como linfomas de células T (Fig 3).

Aspectos epidemiológicos, classificação anatômica e estadiamento clínico.

Verificou-se que cães com raça definida apresentaram uma maior ocorrência de linfoma de células T (24/38), sendo as raças Boxer, Cocker Spaniel Inglês e Rottweiler as mais comuns. Observou-se também uma maior ocorrência em machos (21/38), tendo os animais idade entre 1 – 13 anos, com uma mediana de 5,8 anos (Tab. 3).

Tabela 1 - Morfologia dos linfomas de células T em cães atendidos no HV-UEL no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004, de acordo com o sistema de classificação da *Working Formulation*.

	Baixo Grau de Malignidade	Grau Intermediário de Malignidade			Alto Grau de Malignidade		Total
	Linfocítico	Difuso células pequenas clivadas	Difuso, misto de pequenas e grandes células.	Difuso, grandes células.	Linfoblástico	Imunoblástico	
Número de casos	05	13	03	02	03	12	38
Idade em anos (mediana)	1-9 (6)	3-7 (5)	2-9 (5)	5-8 (7)	6-8 (7)	6-13 (9,5)	1-13 (5.8)
Linfoadenomegalia regional	0	04	02	01	00	00	07
Linfoadenomegalia Generalizada	05	08	00	01	03	11	28
Hepatoesplenomegalia	04	03	00	00	02	06	15
Massa Mediastínica	00	01	01	01	01	02	06
Massa Extranodal	00	01 Efusão Pericárdica	01 Efusão Pericárdica	01 Cavidade Nasal	00	00	03

Tabela 2 - Morfologia dos linfomas de células T em cães atendidos no HV-UEL no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004, de acordo com o sistema de classificação Kiel modificado*.

	Baixo Grau de Malignidade		Grau Intermediário de Malignidade			Alto Grau de Malignidade		Total
	Linfocítico	Linfoplasmocítico	Centrocítico	Centrocítico/Centroblástico	Centroblástico	Linfoblástico	Imunoblástico	
Número de casos	03	02	13	03	02	03	12	38
Idade em anos (mediana)	1-9 (6)	3-7 (5)	3-7 (5)	2-9 (5)	5-8 (7)	6-8 (7)	6-13 (9,5)	1-13 (5.8)
Linfoadenomegalia regional	0	0	04	02	01	00	00	07
Linfoadenomegalia Generalizada	3	2	08	00	01	03	11	28
Hepatoesplenomegalia	2	2	03	00	00	02	06	15
Massa Mediastínica	0	0	01	01	01	01	02	06
Massa Extranodal	0	0	01 Efusão Pericárdica	01 Efusão Pericárdica	01 Cavidade Nasal	00	00	03

Tabela 3 - Aspectos epidemiológicos do linfoma de células T em 38 cães atendidos no HV-UEL no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004.

RAÇA	GÊNERO		Idade em Anos (Mediana)	Classificação Anatômica					Estadiamento Clínico					Subestágio	
	MACHO	FÊMEA		M	A	MED	C	E-N	I	II	III	IV	V	A	B
Boxer	2	2	1-6 (4,5)	2	0	0	0	2	0	1	3	0	0	2	2
Cocker Spaniel Inglês	1	2	6-8 (7,0)	2	0	0	0	1	0	0	1	0	2	1	2
Rottweiler	2	1	2-6 (5,0)	1	1	0	0	1	0	0	0	3	0	1	2
Doberman	0	2	5-9 (7,0)	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0
Fila Brasileiro	1	1	5-6 (5,5)	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Pinscher	1	1	3-7 (5,0)	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0
Teckel	1	1	6-13 (9,5)	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0
Outras Raças	4	1	1-8 (6,0)	2	0	1	2	0	0	0	1	3	1	1	4
SRD	9	6	4-9 (6,0)	13	1	0	1	0	0	2	6	6	1	12	3
Total	21	17	1-13 (5,8)	28	02	01	03	04	01	04	14	13	06	24	14

M= Multicêntrica, A= Alimentar, MED= Mediastínica, C= Cutânea, E-N= Extranodal

Quanto à classificação anatômica a forma multicêntrica foi a de maior ocorrência (28/38) e os estádios clínicos IV (15/38) e III (14/38) os mais frequentes. A maioria destes animais não apresentava sinais clínicos no atendimento inicial (24/38) e quando da existência de sinais clínicos, os mais comuns foram apatia, anorexia, perda de peso, fraqueza, dispnéia, vômito e diarreia. No momento do diagnóstico, a alteração mais comum detectada no exame físico foi linfadenomegalia generalizada (28/38), sendo que em sete cães observou-se linfadenomegalia localizada (Tab. 2 e 3). Hepatoesplenomegalia foi detectada em 15/38 casos, sendo a maioria observada nos linfomas classificados como de alto grau de malignidade, pela *Working Formulation* (Tab. 2) e pelo sistema Kiel modificado (Tab. 3), predominando o tipo imunoblástico (6/15).

DISCUSSÃO

A determinação da imunofenotipagem de linfomas em humanos tem sido essencial nas etapas de classificação, auxiliando na determinação do comportamento biológico e na escolha da terapia. Na medicina humana, observa-se uma ocorrência de 12% de linfomas de células T na Europa e nos EUA, enquanto no Japão este número ultrapassa os 50% dos casos. Esta maior ocorrência de linfomas T no Japão está relacionado com fatores ambientais, principalmente infecções virais por HTLV-1. (FOURNEL-FLEURY et al., 2002)

A determinação da imunofenotipagem em linfomas caninos é recente, havendo poucos estudos na veterinária, porém a maioria dos relatos refere-se ao predomínio de linfomas de células B (TESKE et al., 1994). Em relação aos linfomas de células T, Teske et al. (1994) e Fournel-Fleury et al. (1997b) citam uma ocorrência de 37,9% e 26%, respectivamente. De Moura (2000), em estudo realizado no Brasil, observou uma ocorrência de 60,2% de linfomas T em cães. Neste estudo, a ocorrência de linfoma T em cães foi 53,5%, concordando com o valor encontrado por De Moura (2000), demonstrando que no Brasil pode haver fatores

ambientais que contribuam para o aparecimento do linfoma de células T. Desta forma, outros estudos devem ser realizados para se determinar possíveis causas para o desenvolvimento do linfoma T em nossa região, permitindo assim melhor compreensão do comportamento biológico do tumor e auxiliando na escolha da terapia a ser instituída. Até o momento, pouco se sabe da participação de agentes virais na patogenia de linfomas de células T. Até o momento, nenhum retrovírus foi demonstrado como agente causador de linfoma em cães, apesar de partículas virais terem sido detectadas em cães com linfoma T, o que pode sugerir a participação destes vírus na patogenia da doença em cães.

Existem vários métodos de classificação morfológica para o linfoma não-Hodgkin's humano. Dentre os métodos existentes, a *Working Formulation* e o sistema *Kiel* modificado, têm sido aplicados na classificação morfológica do linfoma em cães devido a similaridade deste tumor com o não-Hodgkin's humano. Estes métodos fornecem informações sobre prognóstico e sobrevida do animal. Ambos os métodos classificam os tumores pelo padrão arquitetural e pelo tipo celular. Na medicina humana, observa-se uma equivalência entre o padrão folicular e o difuso. Na espécie canina, o padrão predominante é o difuso. Em nosso estudo, observou-se que em todos os casos avaliados o padrão arquitetural foi o difuso. Segundo Teske et al. (1994), o linfoma canino tem um comportamento mais agressivo determinando rápida progressão da doença, sendo por isso raramente encontrado o padrão folicular nesta espécie. Outro fator que contribui para a maior ocorrência do padrão difuso é o tempo que o proprietário leva para perceber alguma alteração em seu cão. Com isto, no momento da avaliação clínica do animal, as células neoplásicas já infiltraram por todo linfonodo descaracterizando a arquitetura tecidual normal deste órgão. Em humanos o padrão folicular está relacionado com um melhor prognóstico. No entanto em cães, não é observado qualquer tipo de associação entre padrão tecidual e prognóstico (TESKE, 1994).

Teske et al. (1994) classificaram histologicamente 116 casos de linfoma canino, de acordo com critérios estabelecidos pela *Working Formulation*, observando que 75% dos casos eram de grau intermediário, 16,4% de baixo grau, 6% de alto grau de malignidade e 6% de *Mycosis fungoides*. Fournell-Fleury et al. (1997a) ao realizarem classificação histológica de 136 cães com linfoma de acordo com o sistema Kiel, obtiveram um maior percentual de cães com alto grau de malignidade (73,9%). Em estudo nacional similar, realizado por De Moura (2000), foi observado uma maior ocorrência de grau intermediário com 52%, seguido de 28,6% de baixo grau de malignidade e 19,4% com alto grau. De uma forma geral, os estudos morfológicos realizados em cães com linfoma não diferem muito um do outro. Neste estudo, apesar de estar sendo avaliado apenas cães com linfoma de células T, não houve diferença ao comparar-se com estudos que não consideraram o fenótipo do tumor. Além disto, os percentuais de ocorrência dos diferentes graus de malignidade foram similares no sistema Kiel modificado e na *Working Formulation*. Desta forma, não há necessidade de se empregar mais de um método de classificação morfológica para o linfoma de células T em cães.

Em relação a apresentação clínica, sabe-se que em humanos há algumas apresentações do linfoma de células T que ocorrem mais em homens, com idade média de 53 anos. Linfadenomegalia generalizada, é um achado comum em homens com linfoma (68%), podendo haver invasão extranodal (37%), massa em mediastino (32%) e infiltração em medula óssea (25%). Outra situação comum em humanos é verificada em crianças ou adolescentes que apresentam massa em mediastino (57-75%) acompanhada freqüentemente de leucemia aguda (40-72%), sendo encontrada mais comumente no sexo masculino. Morfológicamente, estes tumores são classificados pelo sistema Kiel modificado e pela *Working Formulation* como linfoma de alto grau de malignidade do tipo linfoblástico. (FOURNEL-FLEURY et al., 2002). A apresentação clínica do linfoma de células T em cães é similar a existente em humanos. O fator que chama a atenção, consiste no fato de que o

linfoma de alto grau de malignidade ocorre normalmente em pessoas jovens do sexo masculino, enquanto que em cães não há predisposição relacionada ao gênero e os animais com alto grau de malignidade normalmente são adultos ou idosos. Isto pode ser verificado em nosso estudo, estando de acordo com o descrito por Fournel-Fleury et al., (2002).

Na medicina veterinária quase não há estudos sobre características epidemiológicas, clínicas e morfológicas do fenótipo do linfoma em cães. Fournel-Fleury (2002) descreve uma possível predisposição racial na raça Boxer (15/46), porém neste estudo, apesar da raça Boxer ter sido a mais freqüente dentre os cães de raça definida, a ocorrência do linfoma nas outras raças foi similar. Em relação a faixa etária, o autor descreve uma idade média de 6.9 anos não demonstrando diferença em relação a estudos prévios (6,3 a 7,7 anos). Em nosso estudo a mediana da idade foi de 5,8 anos, sendo semelhante ao descrito na literatura.

Os resultados observados neste estudo são similares a outros descritos no Brasil. A maior ocorrência de linfoma T em nosso meio, diferentemente do que ocorre em outros países, pode ser decorrente de fatores ambientais. A importância destes fatores no linfoma não-Hodgkin humano está bem determinada, contribuindo para a compreensão do comportamento biológico e para a terapia desta neoplasia. O avanço em estudos epidemiológicos e morfológicos no linfoma canino permitirá o desenvolvimento de terapias mais eficazes e prognósticos mais precisos.

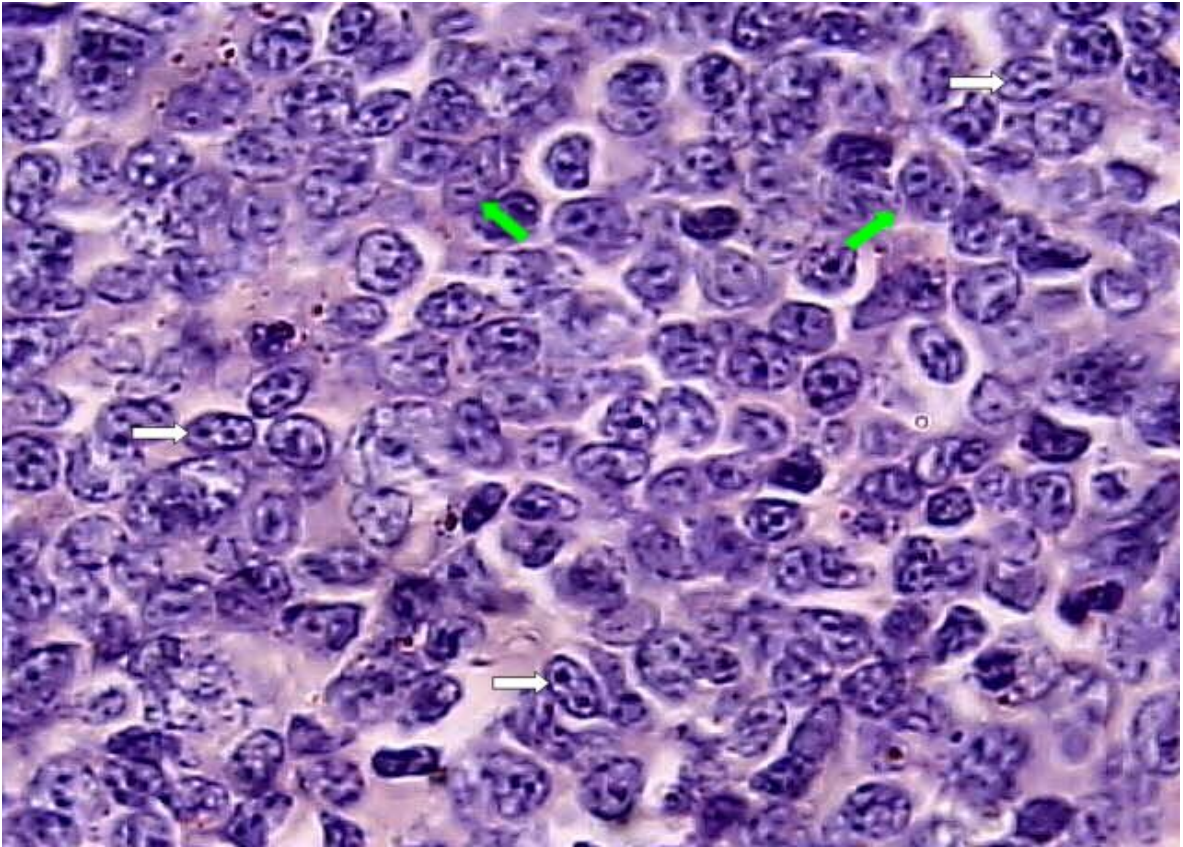


Figura 1 - Fotomicrografia de linfonodo de cão. Observar o padrão difuso e presença de núcleos com reentrâncias (setas verdes) e com nucléolos evidentes (algumas com nucléolos na periferia – centroblastos – setas brancas). Linfoma de grau intermediário de malignidade, subtipo centrocítico com componente centroblástico (Sistema Kiel modificado) ou difuso de células mistas pequenas e grandes clivadas (*Working Formulation*). HE 40X.

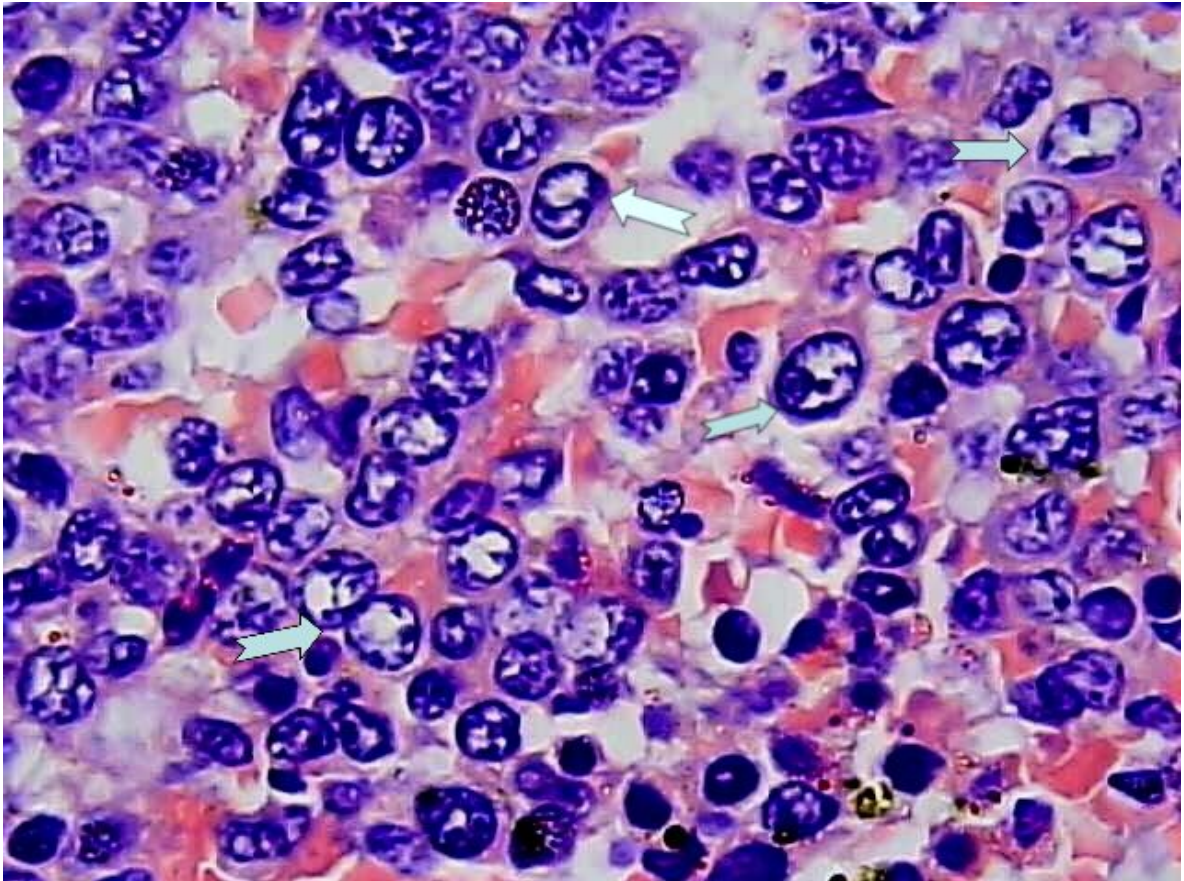
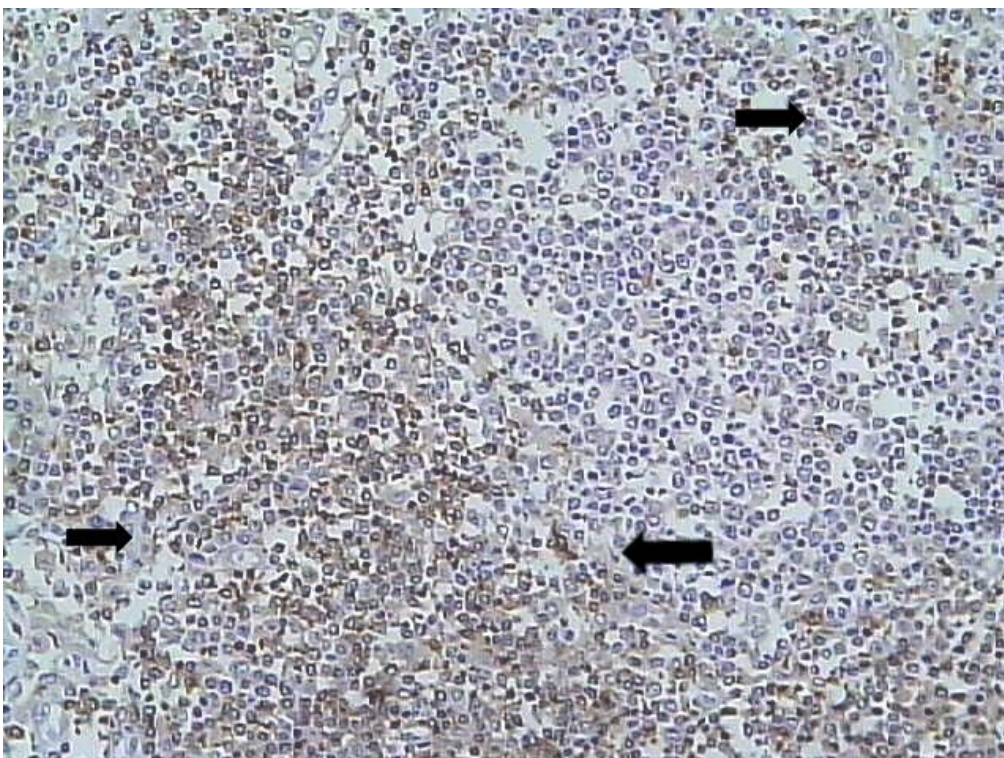


Figura 2 - Fotomicrografia de linfonodo de cão. Observar presença de células pleomórficas (setas), com anisocariose. Linfoma de alto grau de malignidade, subtipo imunoblástico (sistema Kiel modificado e *Working Formulation*) HE 40X.



(Fig.3A)

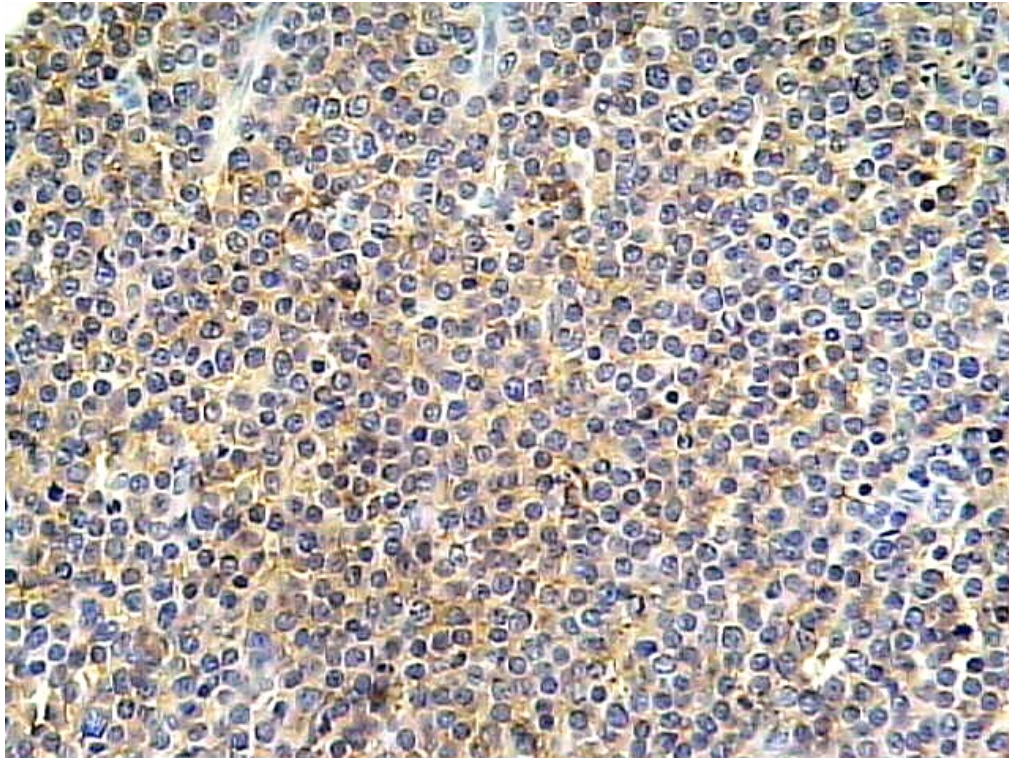
**(Fig3B)**

Figura 3 - (A) Fotomicrografia de linfonodo de cão. Controle positivo de imunoperoxidase utilizando-se anticorpo policlonal CD3 (pan-T). Observar nas setas a marcação da região paracortical do linfonodo. 40X. (B) Fotomicrografia de linfonodo de cão. Observar a marcação do corte com o anticorpo policlonal CD3 (pan-T). Linfoma de células T.

REFERÊNCIAS

De MOURA, V.M.B.D.; SEQUEIRA, J.L., BANDARRA, E.P. Linfoma Canino. **Revista de Educação Continuada do CRMV – SP**, v.2, n.2, p. 29-33,1999.

De MOURA, V.M.B.D.; Classificação Citohistológica e Imunofenotipagem dos Linfomas Caninos. **Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, campus Botucatu/SP, para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (Área de Concentração em Clínica Veterinária)**, n 4921, 2000.

FOURNELL-FLEURY, C., PONCE, F., FELMAN, P., BLAVIER, A, BONNEFONT, C., CHABANNE, L., MARCHAL, T., CADORE, J. L., GOY-THOLLOT, I., LEDIEU, D. GUERNATI, I., MAGNOL, J. P. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. **Veterinary Pathology**, v.39, 92-109, 2002.

FOURNELL-FLEURY, C., MAGNOL, J. P., BRICAIRE, P., MARCHAL, T., CHABANNE, L., DELVERDIER, A, BRYON, P. A, FELMAN, P. Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. **Journal Comparative Pathology**, v.117, 35-59, 1997a.

FOURNELL-FLEURY, C. MAGNOOL, J. P., CHABANNE, L. GHERNATI, I., MARCHAL, T., BONNEFOUND, C., BRYON, P. A, FELMAN, P. Growth fractions in canine non-Hodgkin's lymphoma as determined in situ by the expression of the Ki-67 antigen. **Journal Comparative Pathology**, v.117, 61-72, 1997b.

GREENLEE, P. G., FILIPPA, D. A, QUIMBY, F. W., PATNAIK, A K., CALVANSO, S. E., MATUS, R. E., KIMMEL, M. HURVITZ, A I. & LIEBERMAN, P. H. Lymphoma in dogs. A morphologic, immunologic and clinical study. **Cancer**, v. 66, 480-490, 1990.

KIUEPEL, M., TESKE, E., BOSTOCK, D. Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. **Veterinary Pathology**, v. 36, 292-300, 1999.

LENNERT, K; STEIN, H.; KAISERLING, E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphoma. **British Journal of Cancer**, v. 31 (suppl. 2), p. 29-43, 1975.

LIEBERMAN, P.H.; FILIPPA, D.A; STRAUS, D.J.; THALER, H.T.; CIRINCIONE, C.; CLARKSON, B.D. Evaluation of malignant lymphomas using three classifications and the Working Formulation. **The American Journal of Medicine**, v. 81, p. 365-380, 1986.

MacEWEN, E. G.; YOUNG, K. M. Canine lymphoma and lymphoid leukemia. In: WITHROW, S. J.; MacEWEN E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 2.ed Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. p451-478.

MILNER, R. J., PEARSON, J., NESBIT, J. W., CLOSE, P. Immunophenotypic classification of canine malignant lymphoma on formalin-fixed paraffin wax-embedded tissue by means of CD2 and CD79a cell markers. **Onderspoort Journal of Veterinary Research**, v. 63, 309-313, 1996.

OWEN, L. TNM Classification of tumors in domestic animals. Geneva. **World Health Organization**, 1980; p. 46-47.

RALLIS, T., KOUTINAS, A, LEKKAS, S., PAPADIAMANTIS, C. Lymphoma (malignant lymphoma, lymphosarcoma), in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 33, 590-596, 1992.

TESKE, E. Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. **Veterinary Quarterly**, v. 16, n.4, 209-219, 1994.

TESKE, E., Van HEERDE, P., RUTTEMAN, G. R., KURZAMAN, D. I., MOORE, P.F., MacEWEN, G. Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. **JAVMA**, v. 205, n.12, 1722-1728, dez. 1994.

4 CONCLUSÃO GERAL

No período de Janeiro de 1990 a outubro de 2004, foram diagnosticados 186 casos de linfoma em cães.

Em algumas raças definidas o gênero do animal pode ter influência na ocorrência do linfoma.

A idade média dos cães acometidos foi de 5,9 anos.

Animais sem raça definida apresentaram maior ocorrência de linfoma, seguido por Pastor Alemão, Rottweiler, Boxer e Cocker Spaniel Inglês.

O porte físico do animal tem influência distinta em cães com raça definida e em cães sem raça definida, na ocorrência do linfoma.

Em relação à classificação anatômica e estadiamento clínico, a forma multicêntrica e os estádios III e IV foram os mais comuns.

O linfoma canino de células T teve uma ocorrência de 53,5%, com predomínio do grau intermediário e alto de malignidade, tanto no sistema Kiel modificado como na *Working Formulation*.

Cães com raça definida apresentaram uma maior ocorrência de linfomas de células T.

Os dados epidemiológicos e clínicos dos cães com linfoma de células T foram similares aos encontrados na população de cães com linfoma.