



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA**

---

**LINFOMA FELINO:  
UM PONTO DE VISTA LABORATORIAL**

Victor Augusto de Paula pinto

Orientadora: Giane Regina Paludo

BRASÍLIA - DF

Fevereiro/2023



**VICTOR AUGUSTO DE PAULA PINTO**

---

**LINFOMA FELINO:  
UM PONTO DE VISTA LABORATORIAL**

Trabalho de conclusão de residência  
multiprofissional na área de Patologia  
Clínica Veterinária apresentado junto à  
Faculdade de Agronomia e Medicina  
Veterinária da Universidade de Brasília

**Orientadora:** Giane Regina Paludo

## **Resumo**

O linfoma é uma neoplasia que envolve proliferação clonal de linfócitos. É a neoplasia mais comum em felinos, sendo responsável por 50% de todos os tumores de origem hemolinfática nessa espécie. Pode ser classificado quanto à forma anatômica, padrão de crescimento, morfologia celular ou imunofenótipo. Algumas diferentes formas anatômicas apresentam grande relação com a infecção por FeLV e logo, diferentes regiões do mundo, onde a prevalência da infecção por FeLV variam, apresentarão diferentes apresentações clínicas dominantes. Muitas classificações foram elaboradas para catalogar os diferentes tipos de linfoma, das quais se destacam a classificação de Kiel, a “National cancer institute working formulation – NCI-WF” e a “Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms - REAL”. Os testes diagnósticos ideais variam de acordo com a suspeita clínica e sua indicação será decidida para confirmar ou descartar suspeitas de subtipos específicos. Assim como os testes diagnósticos, diferentes apresentações clínicas acarretarão em diferentes alterações laboratoriais como: anemia, trombocitopenia, azotemia, hipoglicemia, hipercalcemia, entre outros. Esse trabalho busca apresentar uma breve revisão de literatura acerca do linfoma felino e suas particularidades laboratoriais.

## **Palavras-chaves**

FeLV, NCI-WF, REAL/OMS, alterações laboratoriais

## **Abstract**

Lymphoma is a neoplasm that involves clonal proliferation of lymphocytes. It is the most common neoplasm in cats, accounting for 50% of all tumors of hemolymphatic origin in this species. It can be classified according to anatomical site, growth pattern, cell morphology or immunophenotype. Some different anatomical sites have a strong relationship with FeLV infection and therefore, different regions of the world, where the prevalence of FeLV infection varies, will present different main clinical presentations. Many classifications have been developed to catalog the different types of lymphoma, of which the Kiel classification, “National cancer institute working formulation – NCI-WF” and

the “Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms - REAL” stand out. The ideal diagnostic tests vary according to the clinical suspicion and their indication will be decided to confirm or rule out specific subtypes. As with diagnostic tests, different clinical presentations will result in different laboratory alterations such as: anemia, thrombocytopenia, azotemia, hypoglycemia, hypercalcemia, among others. This paper seeks to present a brief literature review about feline lymphoma and its laboratory features.

### **Key-words**

FeLV, NCI-WF, REAL/OMS, Laboratory alterations

### **Introdução:**

Os linfomas, neoplasias que envolvem a proliferação clonal de linfócitos, originam-se principalmente em órgãos linfoides como baço, linfonodos e medula óssea (Oliveira, et al. 2020), e podem se desenvolver em outros órgãos fora do tecido linfóide devido à contínua taxa de circulação dos linfócitos pelo organismo (Saraiva, et al. 2022). De acordo com Louwerens, et al. (2005), o linfoma é a neoplasia hematopoiética mais comum em felinos, apresentando, em 1968, incidência de 200 casos a cada 100,000 animais. Segundo Oliveira, et al (2020), é a neoplasia mais disseminada em felinos, compreendendo 50% de todos os tumores de origem hemolinfática nessa espécie, sem distinção de raça, idade ou sexo (Saraiva, et al. 2022). A infecção por vírus oncogênicos como o vírus da leucemia felina (FeLV) é de grande importância, sendo responsável por definir tanto a forma anatômica dominante quanto a idade predisponente em uma determinada região. (Vail, 2019)

Pode ser classificado quanto à sua forma anatômica (ex: multicêntrico, ocular, alimentar) quanto ao padrão de crescimento (ex: folicular, difuso), quanto à morfologia celular (ex; pequenas células, núcleo clivado, linfoblástico), quanto ao seu tipo celular (Células T ou B) ou uma combinação desses (Harvey, 2012).

O seguinte trabalho tem como objetivo caracterizar as principais alterações laboratoriais encontradas no linfoma felino, discorrer acerca das principais classificações morfológicas

atualmente utilizadas nas Américas e determinar quais os exames indicados para seu correto diagnóstico.

### **Revisão Bibliográfica:**

#### **Distribuição e Epidemiologia:**

Até meados dos anos 80, 70% dos casos de linfoma em felinos em todo o mundo eram associados com a infecção pelo FeLV. Quando práticas preventivas como vacinação e controle populacional se tornaram acessíveis, tal associação se reduziu em diversos países (Cristo, et al. 2019). Em países onde as práticas de prevenção são amplamente distribuídas, a correlação entre o desenvolvimento de linfoma e infecção por FeLV se encontra entre 9 a 14,5% dos casos (Botelho, 2019). No Sul do Brasil, um estudo envolvendo 53 gatos com linfoma demonstrou que 56,6% apresentaram infecção concomitante com o FeLV (Cristo et al, 2019). Também há evidências de que o vírus de imunodeficiência felina (FIV) aumente a incidência de linfoma em gatos. Sugere-se que o FIV tenha um papel indireto, secundário aos seus efeitos imunossupressores. Quando relacionado à infecção por FIV, o linfoma apresenta maior chance de ser do imunofenótipo B (Vail, 2019).

Outro fator predisponente é o convívio com tutores que fazem uso de tabaco. De acordo com Economu et al (2021), gatos domiciliados em contato com a fumaça do tabaco apresentam maior predisposição para o desenvolvimento da doença.

Apesar de o linfoma felino ocorrer em todas as idades, há predileção para sua ocorrência entre 8 a 10 anos. Porém, essa média pode variar de acordo com a forma anatômica da doença, principalmente se associado à infecção por vírus oncogênicos: A forma mediastinal e multicêntrica tem maior relação com a infecção por FeLV e acomete principalmente gatos por volta dos 3 anos de idade, enquanto a forma alimentar acomete gatos mais velhos, entre 10 a 12 anos de idade e que sejam negativos para FeLV (Uliana, 2021). Dessa forma, a relação entre forma anatômica e infecção por oncovírus acarreta diferenças na forma anatômica dominante de acordo com a região. O linfoma alimentar é a apresentação clínica mais comum em gatos nos países desenvolvidos, onde a prevalência da infecção por FeLV é reduzida, quando comparado a países onde as

medidas de controle ainda são defasadas. Nos animais positivos para infecção por FeLV, o linfoma mediastinal é a forma mais comum (Botelho, 2019).

### **Classificação:**

O linfoma felino pode ser classificado pela forma anatômica e dividido em: nodais (linfoma multicêntrico e mediastinal) ou extranodais (com origem em outros órgãos como por exemplo o linfoma tímico, gastrointestinal ou alimentar, cutâneo, ocular e espinhal). (Saraiva et al, 2022). Também pode ser classificado de acordo com a localização das células neoplásicas dentro do linfonodo (ex: difuso, folicular, zona marginal), pela morfologia celular (ex: grandes células, linfoblástico, grandes linfócitos granulares), pelo tipo celular (Linfócito B, linfócito T) ou por uma combinação desses (Harvey, 2012).

De acordo com Schalm's (2022), linfomas de células B são infrequentes em felinos. Essas neoplasias são de alta heterogeneidade morfológica, clínica e biológica e apresentam diversos subtipos, cada um aparentemente representando a contraparte neoplásica de algum compartimento específico do sistema hematopoiético linfoide. Dessa forma, certos tratamentos serão mais eficientes na resposta do que outros. O linfoma de células T é relativamente comum em gatos. Vail (2019) afirma que boa parte dos animais infectados por FeLV que desenvolvem linfomas, apresentam neoplasias com origem em células T. Existem algumas classificações dentro do sistema REAL/OMS que precisaram ser adaptadas para caracterizar neoplasias linfoproliferativas felinas (Schalm's, 2022).

Em medicina humana, os linfomas podem ser classificados em Hodgkin e não Hodgkin, com base na presença de células de Reed-Sternberg, originadas de linfócitos B (Herbichi, 2022). Já em medicina Veterinária, o linfoma semelhante à Hodgkin ocorre em felinos e possui apresentação histologicamente similar à doença de Hodgkin em humanos, assim como apresentação clínica (Chen., et al, 2021), sendo mais indolente do que formas não-Hodgkin (Vail, 2019).

### **Histórico das classificações:**

A classificação das neoplasias linfóides na medicina veterinária tem suas origens fundamentadas na adoção de sistemas criados dentro da medicina humana (Schalm's,

2022). Uma classificação implementada em medicina veterinária foi desenvolvida por Valli, V. E, et al em 1981, adaptando a classificação de Kiel para se adequar a cães, gatos e bovinos. De acordo com a classificação de Kiel, utilizada principalmente na Europa, linfomas não Hodgkin são divididos entre linhagens B e T, baseando-se em dados imunofenotípicos e se são de alto ou baixo grau, de acordo com a morfologia celular (Lu, Ping, 2005). Enquanto isso, no ocidente, em meados dos anos 80, foram propostas diversas classificações para linfomas não Hodgkin em seres humanos. Para unir essas propostas, foi esquematizado um estudo internacional com o auxílio do “National Cancer Institute” (NCI), denominado “The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project”. Esse estudo colaborativo resultou na criação da “working formulation (WF) of the non-Hodgkin's lymphomas for clinical usage”, que foi facilmente adaptada para uso veterinário (Parodi, 2001). A formulação não tinha por objetivo se tornar um novo tipo de classificação, mas adicionava terminologias que poderiam ser utilizadas por classificações anteriores e introduziu a subdivisão de malignidade entre baixo, médio e alto grau. Outra novidade era sua graduação de malignidade, que se dá pelo prognóstico de cada paciente em vez da morfologia celular. Porém, uma limitação era que, diferente da classificação de Kiel, a classificação popularmente denominada National Cancer Institute of Health Working Formulation (NCI-WF) não diferenciava linhagens de linfomas entre B ou T (Schalm`s, 2022).

Em 1994 foi publicado o consenso de classificação unificado REAL (Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms), que dividia a classificação em cinco categorias: morfologia, imunofenótipo, características genéticas, aspectos clínicos e, se possível, classificação da origem celular da qual a neoplasia se originou. A Organização Mundial de Saúde (OMS) reuniu um comitê envolvendo estudiosos de hematopatologia da Europa e América em um projeto conjunto que buscava atualizar e revisar a classificação REAL. Publicado oficialmente em 2001, esse se tornou o primeiro consenso reconhecido mundialmente. O sistema da OMS mantém a classificação REAL, realizando poucas alterações que envolviam principalmente a definição da doença e sua apresentação clínica e agora está incorporado em um manual de neoplasias de origem hematopoiética da OMS. Esse esquema é flexível e permite a identificação de novos

subtipos e criação de novas revisões para o manual (de Leval & Jaffe. 2020). A edição mais recente foi publicada em 2022.

A fim de criar um sistema unificado de classificação para a medicina veterinária, foi publicada em 2002 a primeira classificação histológica de animais domésticos, baseada no sistema REAL/OMS. Porém, a classificação de neoplasias de origem linfóides em medicina veterinária se baseia na morfologia e no imunofenótipo, visto que outras características genéticas ainda precisam de mais estudos (Schalm's. 2022).

### **Classificação NCI-WF: Adaptado de Valli et al (2000)**

A WF classifica tumores baseado tanto no seu padrão tecidual (Difuso x folicular) quanto ao seu tipo celular (Pequena e clivada x grande x imunoblástica). Essa classificação tem maior correlação com o prognóstico do paciente, mas não inclui a fenotipagem (Garcia, 2009).

#### **Grau baixo:**

**Linfoma linfocítico de pequenas células (SLL):** Suas células lembram células normais do córtex tímico, cromatina compacta, cromocentros densos e grandes, sem nucléolos e muito poucas figuras de mitose

**Linfoma linfocítico de células intermediárias (SLLI):** Os núcleos de suas células são levemente maiores, com cromatina menos condensada do que os das células do SLL. Os núcleos podem apresentar indentações rasas, muito poucas figuras de mitose e não apresentam nucléolo

#### **Linfoma folicular de pequenas células clivadas (FSC):**

A população celular consiste primariamente em pequenas células clivadas (centrocíticas), com padrão de crescimento folicular, tendo no máximo 0-5 células grandes (centroblásticas) por campo em um aumento de 400x

#### **Linfoma folicular de células mistas (FM):**

Semelhante ao FSC, a classificação ocorre no padrão de crescimento folicular, mas a proporção de células centroblásticas para centrocíticas aumenta para 6-15 células grandes por campo em aumento de 400x



## **Grau intermediário:**

### **Linfoma folicular de grandes células (FL):**

O padrão de crescimento folicular é composto por grande quantidade de células centroblasticas (>16 células/campo 400x)

### **Linfoma difuso de células mistas (MC):**

A população predominante consiste em pequenas células clivadas e linfócitos de tamanho intermediário com cromatina compacta e densamente corada. A população maligna é composta por grandes células com núcleos repletos de vesículas, cromatina periférica e nucléolos centrais proeminentes. O citoplasma dessas células é tipicamente moderado a abundante e com pouca densidade da coloração nas células maiores.

### **Linfoma difuso de pequenas células clivadas (SCC):**

Semelhante ao SLL em tamanho, mas seus núcleos apresentam indentações rasas, são corados densamente e apresentam pouco detalhamento interno. Não apresentam figuras de mitose ou nucléolos

### **Linfoma difuso de grandes células não clivadas/clivadas (LC) (LCC)**

Seus núcleos variam em tamanho e formato, com projeções de membrana citoplasmática irregulares. Apresentam um nucléolo central grande e cromatina densa, uniformemente distribuída. Seu citoplasma é abundante e as margens celulares são de difícil distinção.

## **Grau alto:**

### **Linfoma de pequenas células não clivadas (SNC):**

Células apresentam núcleo discretamente maior que as células do SLL, porém com aparência vesicular, cromatina periférica, 2-5 pequenos nucléolos e frequentes figuras de mitose.

### **Imunoblástico (IB)**

Seus núcleos são geralmente ovais com padrões de cromatina fina e ramificada, e sua membrana nuclear é espessa. O nucléolo tende a ser proeminente, único e central. O

citoplasma é moderado em quantidade e cora fortemente, com bordas celulares irregulares.

### **Linfoblástico (LB):**

Os núcleos das células no linfoma LB apresentam o mesmo tamanho dos núcleos no linfoma SNC, mas sua cromatina é desestruturada e nucléolos estão ausentes ou obscurecidos. É necessário observar a grande quantidade de figuras de mitose para não confundir o gradeamento com graus mais baixos

### **Classificação REAL/OMS:**

A classificação REAL/OMS é composta por uma ampla gama de subdivisões para linfomas, baseando-se tanto na morfologia quanto no imunofenótipo. Uma limitação desse sistema é que a classificação se torna uma lista de doenças em vez de uma classificação verdadeira e requer imunofenotipagem sem providenciar um sistema pragmático de gradeamento. Na prática, cada categoria de linfoma seria correlacionada à sua apresentação clínica e grau de malignidade (Valli et al, 2000). O sistema adiciona manifestações clínicas em seu gradeamento e trata cada paciente de forma individualizada. O grau de malignidade histológica não é aplicado somente em um espectro de neoplasias linfoides, mas também, de acordo com o estado clínico de cada animal (Parodi, 2001).

### **Linfoma linfoblástico B ou T**

O linfoma linfoblástico de células T se correlaciona fortemente à infecção por FeLV, através da inserção de um oncogene próximo ao gene *c-myc*. É considerado a contraparte nodal da leucemia linfocítica aguda. Linfoblastos neoplásicos apresentam tamanho variável de núcleo, sendo esse de tamanho médio a grande. O citoplasma é escasso a moderadamente abundante e basofílico, normalmente com um halo perinuclear visível e núcleo redondo ou discretamente indentado e cromatina frouxa. Nucléolos podem ser discretos ou de fácil visualização e podem ser encontrados vacúolos citoplasmáticos (Schalm's, 2022).

### **Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC)**

Em gatos, é considerado bem incomum. O diâmetro do núcleo celular menor do que duas vezes o volume dos eritrócitos ou menor do que um neutrófilo sugere pequenas células (Schalm's, 2022). Pode ser tanto de células B quanto T (Parodi, 2001)

### **Linfoma linfoplasmocítico (LPL)**

Ocorre em todas as espécies, mas é mais comum em gatos mais velhos, sendo considerado uma neoplasia indolente. É uma doença rara com linfócitos apresentando morfologia semelhante ao LLPC, sendo pequenos ou intermediários, tornando sua distinção de difícil observação. (Schalm's, 2022)

### **Linfoma difuso de grandes células B (DLBCL)**

É o linfoma mais comum em cães, compreendendo 60% de todos os casos, mas acomete todas as espécies domésticas. Existem duas variantes morfológicas denominadas centroblástica e imunoblástica. Nos gatos, a variante prevalente é a imunoblástica. Muitos macrófagos podem ser vistos ao fundo e figuras de mitose podem variar de 3 até mais de 5 por campo de alto aumento. As células neoplásicas são de tamanho médio a grande, com nucléolo proeminente. Porém, as células circulantes nem sempre apresentarão as alterações encontradas no linfonodo afetado. (Schalm's, 2022)

### **Linfoma periférico de células T inespecíficas (PTCL-NOS)**

Essa categoria apresenta linfomas que, apenas com base na histologia, não podem ser classificados. Em medicina veterinária, devido à baixa disponibilidade de recursos, torna-se pouco viável a avaliação através de perfis imunohistoquímicos e citogenéticos, diferente da medicina humana. Dessa forma, a caracterização em pacientes de importância médico-veterinária tem sido feita de maneira genérica com diagnóstico de PTCL-NOS. (Mazaro, 2022)

### **Linfoma de grandes linfócitos granulares**

O linfoma de grandes linfócitos granulares é um subtipo de PTCL-NOS e não apresenta uma contraparte humana. Pode afetar mais de uma localização anatômica, com predileção pelo intestino delgado, linfonodos mesentéricos, fígado e baço. (Schalm's,

2022). Muitos desses grandes linfócitos granulares se originam de tumores intestinais compostos por linfócitos T citotóxicos (Harvey, 2012).

As células neoplásicas apresentam tamanho intermediário com grânulos citoplasmáticos de cor magenta, característicos, núcleo de forma variada, podendo ser redondo, indentado ou clivado, com cromatina condensada ou finamente granular e nucléolo variavelmente distinto (Schalm's, 2022). Seus grânulos geralmente são muito maiores do que os vistos em linfócitos granulares comuns, com aparência azul, avermelhada ou púrpura ao utilizar coloração Wright-Giemsa, mas podem não corar muito bem ao se utilizar a coloração Diff-Quick (Harvey, 2012).

### **Linfoma cutâneo:**

Esse subtipo de PTCL-NOS não possui uma contraparte no sistema OMS/REAL. Cerca de um terço dos linfomas cutâneos em gatos são originados em linfócitos T. À histopatologia, é possível descrever linfócitos atípicos infiltrando a derme e gordura subcutânea. Diversos macrófagos estão presentes e necrose coagulativa é um achado constante (Schalm's, 2022)

O linfoma cutâneo pode ser dividido em epiteliotrópico (Geralmente de linfócitos T) e não epiteliotrópico (geralmente de linfócitos B) (Araújo, 2009); isto é, tendo ou não, afinidade pela epiderme e por estruturas anexas, apresentando, microscopicamente, microabcessos de Pautrier, síndrome de Sézari e reticulose pagetóide. Já o linfoma não-epiteliotropico se caracteriza pela formação de placas e agregados neoplásicos (Ianczkovki et al, 2020).

### **Linfoma cutâneo epiteliotrópico de células T**

É uma classe rara, comprometendo menos de 1% dos linfomas felinos. Ocorre de forma gradual, com lesões isoladas ou generalizadas, afetando normalmente a face. As lesões ocorrem principalmente ao redor das junções mucocutâneas ou na cavidade oral (Araujo, 2009). Histologicamente, as lesões são caracterizadas por infiltrados de linfócitos atípicos com tropismo por células epiteliais, formando eventuais agregados linfocitários. O epitélio folicular é afetado de forma consistente e branda, onde é possível observar espongiose, paraqueratose, apoptose de queratinócitos e inflamação. (Schalm's, 2022).

## **Linfoma cutâneo tarsal não epiteliotrópico**

Gatos estão suscetíveis a um tipo específico de linfoma cutâneo do tarso. Geralmente, são neoplasias de células B, mas algumas são do subtipo PTCL-NOS. (Schalm's, 2022). Vail (2019) afirma que apesar de alguns autores se referirem a essa categoria como cutânea, suas características clínicas e histológicas sugerem uma apresentação subcutânea.

Os tumores são caracterizados por mantos de linfócitos intermediários a grandes, obscurecendo o tecido afetado sem tropismo pelas células epiteliais. É normal encontrar sinais de necrose e inflamação e tumores apresentam grande taxa mitótica. (Schalm's, 2022., Vail, 2019).

## **Linfoma nasal**

O linfoma nasal compõe cerca de 40% de todos os linfomas extranodais (Duro, 2022) e 70% de todos os tumores nasais. Nos gatos, a maioria dos linfomas nasais são de linfócitos B e menos de 10% são de linfócitos T. (Schalm's, 2022., Duro, 2022). Santagostino et al (2015) encontraram resultados semelhantes em que 22 dos 26 felinos diagnosticados com linfoma nasal primário apresentavam maior proporção de células B (85%).

Aspirados de massa nasal podem ser avaliados através de citologia e, histopatologicamente, é possível observar tropismo epitelial tanto pelos linfócitos B quanto os T. O tamanho das células é variável, podendo ser de pequenos a grandes linfócitos e o padrão de crescimento da massa tumoral é difuso em 96% dos casos (Santagostino et al, 2015).

## **Linfoma semelhante ao Hodgkin (LSH)**

Em medicina humana, os linfomas podem ser classificados em Hodgkin e não Hodgkin, com base na presença de células de Reed-Sternberg, originadas de linfócitos B (Herbichi, 2022). Já em medicina Veterinária, o linfoma semelhante à Hodgkin ocorre em felinos e possui apresentação histologicamente similar à doença de Hodgkin em

humanos, assim como apresentação clínica (Chen., et al, 2021), sendo mais indolente do que formas não-hodgkin (Vail, 2019).

O linfoma Hodgkin é um linfoma único entre os linfomas humanos, onde células neoplásicas são capazes de reprogramar sua expressão genética, perder a expressão de genes típicos de células B e adquirir expressões pertencentes a outros tipos celulares do sistema imune. Células tumorais tipicamente perdem expressão de proteínas de membrana típicas de linfócitos-B, como CD20 e CD79a (Mottok & Steidl, 2018).

Em humanos, o linfoma de Hodgkin é uma das neoplasias mais comuns em adolescentes e jovens adultos. Esses tumores têm sua origem em uma cadeia de linfonodos adjacentes e disseminam-se lentamente e de forma ordenada para os tecidos linfóides próximos. Microscopicamente, há presença de grandes células neoplásicas mono ou multinucleadas, com nucléolo grande e evidente, denominadas células de Reed-Sternberg, dispersas entre um infiltrado de linfócitos não neoplásicos, macrófagos e granulócitos reativos, contabilizando 90% da celularidade do tumor. Esse acúmulo de células inflamatórias ocorre pela liberação de grande quantidade de citocinas inflamatórias e quimiocinas secretadas pelas células de Reed-Sternberg. (Herbichi, 2022).

Não há uma evidência definitiva de que existam linfomas de Hodgkin em animais. Isso se deve à não existência de testes diagnósticos espécie-específicos e ao fato de nem todas as apresentações clínicas seguirem o esquema descrito no linfoma de Hodgkin humano. Dessa forma, os animais são diagnosticados somente com linfoma semelhante ao Hodgkin (Schalm's, 2022).

### **Diagnóstico:**

O diagnóstico do linfoma felino pode ser dividido em exames primários e secundários. A seleção dos testes a serem realizados depende de uma anamnese precisa e a necessidade de exames secundários subsequentes dependerá dos resultados encontrados nos exames primários, o que possibilita diagnosticar com maior precisão o subtipo específico de linfoma presente no felino. É importante ressaltar que a precisão e a especificidade dos exames são fundamentais para um diagnóstico preciso e eficaz.

A tabela 1 lista os principais exames a serem realizados após anamnese confirmar a suspeita de linfoma, e indica quais exames realizar de acordo com o subtipo suspeito envolvido:

Tabela 1 – Exames recomendados para diagnóstico de linfoma felino

<b>Exames Primários</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Hemograma:</b> Linfoblastos circulantes podem ser raramente encontrados. Alguns gatos apresentam citopenias devido ao envolvimento da medula ou anemia da inflamação crônica</li><li>● <b>Testagem de FIV e FeLV:</b> Apesar de não confirmar nem descartar a presença de linfoma, o diagnóstico guia um raciocínio clínico de acordo com a forma anatômica suspeita e auxilia na tomada de decisões quanto aos próximos passos a serem tomados.</li><li>● <b>Punção por agulha fina e citologia ou biópsia para Histopatologia:</b> Nessa etapa, é possível avaliar se há células atípicas envolvendo o tecido excisado. Os tecidos mais comuns para a biópsia são fígado, baço, massa mediastinal, rins e linfonodos. Sempre que houver organomegalia, a punção poderá ser indicada.</li><li>● <b>Biópsia intestinal:</b> feita por endoscopia, laparotomia exploratória ou guiada por ultrassom, é necessária quando houver suspeita de linfoma alimentar</li></ul>
-------------------------	---

## Exames secundários

- **Técnicas avançadas de diagnóstico:** Testes como PCR e citometria de fluxo utilizando aspirados auxiliam no diagnóstico e na fenotipagem do linfoma.
- **Perfil bioquímico e urinálise:** Anormalidades podem ser encontradas no linfoma renal (azotemia, densidade urinária diminuída) e no multicêntrico (elevação de enzimas hepáticas). Hipercalemia é rara, mas, quando presente, é mais comum na forma mediastinal. Hiperglobulinemia, especialmente gamopatia monoclonal, é incomum.
- **Exames de imagem:** Anormalidades na radiografia e ultrassonografia podem ser encontradas no linfoma multicêntrico, alimentar e renal, no linfoma mediastinal, uma massa mediastinal está presente, com ou sem efusão pleural e pode ser vista à radiografia e ultrassonografia.
- **Citologia de derrame pleural:** Quando presente, pode ocorrer a presença de linfoblastos no derrame, facilitando o diagnóstico.
- **Mielograma:** Se houver envolvimento da medula, é necessário confirmar com um mielograma. Também auxilia na confirmação do diagnóstico de linfoma espinhal; esse linfoma geralmente tem envolvimento medular e é mais fácil de ser diagnosticado com um aspirado de medula óssea do que líquido cerebrospinal.
- **Análise do líquido cerebrospinal:** Pode confirmar linfoma com envolvimento do SNC, mas é menos definitivo do que aspirado de medula óssea. Somente 30 a 50% das amostras irão apresentar linfoblastos no Líquor.
- **Biópsias de pele:** Confirmação de linfomas cutâneos

Fonte: The Feline Patient – 2010 Cap 130 Quarta edição

## Alterações laboratoriais:

### Hemograma:

De acordo com Cardoso, et al (2004), os achados dos exames complementares são diretamente relacionados com a localização do tumor e a gravidade dos sinais sistêmicos. Leucocitose e anemia são achados comuns. Em alguns casos, mesmo com contagem de leucócitos dentro dos padrões de referência, quase sempre se detecta linfocitose. Já, no estudo de Gabor et al (2000), de 91 gatos avaliados, 59 apresentaram linfopenia com neutrofilia e, de 13 gatos com leucemia secundária, apenas 5 apresentaram linfocitose distinta.



Anemia é a alteração hematológica mais comum em pacientes com linfoma. sendo normalmente não regenerativa. A trombocitopenia normalmente é imunomediada (Ferreira, et al. 2019), assim como a anemia, mas não é tão comum em felinos (Araujo, 2009). Células neoplásicas contidas em tecidos hematopoiéticos também têm predileção por infiltrar a medula óssea, sem destruir o estroma, mas levando ao quadro característico de anemia e trombocitopenia (Catanhede, 2007). Outras anemias comuns são a anemia da inflamação crônica e a anemia por hemorragia (Araujo, 2009).

### **Alterações Bioquímicas:**

Anormalidades bioquímicas podem ser inespecíficas, como hipoglicemia ou relacionadas a tecido específico envolvido no processo neoplásico, como hipoalbuminemia em linfoma alimentar e azotemia ou hiperfosfatemia em linfoma renal (Gabor et al., 2000)

Em diferentes tumores sólidos, assim como em linfomas, ocorre o denominado efeito Warburg. Esse efeito parte do princípio de células neoplásicas utilizarem a via de glicólise aeróbica na geração de energia. Essa via metabólica é um processo veloz, porém menos eficiente de metabolismo energético, que resulta no acúmulo de compostos metabólicos como lactato, importantes na proliferação tumoral (Vitorino, 2019). Células neoplásicas que sofrem esse efeito consomem grande quantidade de glicose, levando a depleção da glicose disponível no espaço extracelular e iniciando um processo oxidativo semelhante a hipóxia. Porém, como anteriormente mencionado, o processo de glicólise aeróbica é veloz, sendo aproximadamente 100 vezes mais rápido do que a geração de ATP mediada por mitocôndrias. Dessa forma, quando há grande demanda por ATP, células neoplásicas são capazes de aumentar a glicólise aeróbica enquanto a fosforilação oxidativa desencadeada por mitocôndrias funciona normalmente (Vaupel & Multhof, 2021).

Vitorino (2019), em um estudo envolvendo 37 felinos, dos quais 27 tinham linfoma e 10 estavam saudáveis, avaliou as concentrações séricas de glicose, frutamina, lactato e lactato desidrogenase (LDH) nesses animais. Foi observado um aumento marcante nas concentrações de lactato e tendência ao aumento do LDH nos gatos doentes, sugerindo que tais analitos possam ser biomarcadores importantes a se avaliar em suspeitas de linfoma felino.

Em pacientes com carcinomas ou neoplasias hematopoiéticas, a hipercalcemia é um achado comum. Muitas vezes está associada à metástase, com células neoplásicas ou seus produtos humorais metastáticos alcançando e estimulando reabsorção via osteoclastos (Engelman, 1985). No linfoma, porém, a forma mais comum de hipercalcemia é pela síntese de calcitriol através de conversão da 25-hidroxivitamina D por macrófagos associados ao tumor (Nicolas, et al. 2020). Tais alterações são muito mais comuns em cães do que em gatos (Engelman et al., 1985).

O linfoma poder ser um tumor secretor de imunoglobulinas, que podem ser IgM, IgG e IgA. A hiperglobulinemia exacerbada provoca hiperviscosidade sanguínea, mas é um achado incomum em gatos. A hiperviscosidade sanguínea leva a distúrbios neurológicos, cardíacos e renais, além de interferir na função plaquetária ao inibir alguns fatores de coagulação (Araujo, 2009).

A macroglobulinemia de Waldenstrom é considerada uma variação do linfoma linfoplasmocítico, que envolve liberação monoclonal de crioglobulinas do tipo IgM e acarreta em hiperviscosidade sanguínea (Mendonça & Turon, 2021). Não há um consenso sobre caracterizar essa desordem junto a linfomas devido à difícil distinção entre pequenos linfócitos, linfócitos plasmocitóides e plasmócitos verdadeiros (Schalm's 2022).

Chikazawa et al, (2015) relacionam o aumento de ferritina sérica como um importante fator preditivo para o pior prognóstico de cães com linfoma. Em um breve comentário, o autor menciona que esse aumento também ocorre em humanos e que a ferritina está presente em todos os mamíferos. O mecanismo que leva ao seu aumento ainda não foi elucidado.

### **Considerações Finais:**

De acordo com Cristo et al 2019, ainda são necessários mais estudos quanto à distribuição do linfoma felino e da correlação com FeLV no restante do Brasil.

Dentre as inúmeras classificações, a NCI-WF (National Cancer Institute of health working formulation) (1982) e a classificação de Kiel permanecem as mais utilizadas na medicina veterinária (Ribeiro, Aleixo & Andrade., 2015). O autor cita a facilidade de dividir as

neoplasias em graus de malignidade ao utilizar tais classificações, sendo que a NCI-WF ainda acrescenta graus intermediários, mas Vail (2019) critica as classificações de Kiel e NCI-WF por não incluir linfomas extranodais como uma categoria própria. Garcia (2009) afirma que existe pouco consenso entre os patologistas sobre qual a formulação a se utilizar. Por outro lado, Schalm's (2022) encoraja a utilização crescente da classificação REAL/OMS adaptada para medicina veterinária e abraça seu uso em todo o mundo, dada sua precisão, adaptabilidade, reprodutibilidade e prognóstico preciso, facilitando a formação de coortes contendo grandes quantidades de animais para estudos estatísticos.

Apesar de o linfoma ser a neoplasia mais importante em felinos, diversos autores utilizam o cão como animal modelo na classificação da doença. Dessa forma, estudos envolvendo populações felinas ainda são relativamente escassos e, em sua maioria, dão maior importância para a forma anatômica e apresentação clínica do que para suas características histopatológicas, tornando difícil a obtenção de informações precisas, exclusivas para felinos. Enquanto isso, a NCI-WF junto à classificação de Kiel são classificações bem estabelecidas e já existem muitos estudos descrevendo suas características histopatológicas. Dessa maneira, é fácil compreender porque ainda são amplamente utilizadas rotineiramente por clínicos ou em estudos recentes como o de Cristo et al (2019), e porque ainda há certa dificuldade por parte de médicos veterinários de se adaptar à classificação REAL/OMS. Alguns estudos que caracterizem a morfologia celular em felinos existem, como o estudo de Vezzali, Parodi & Marcato (2010), que envolveu a análise retrospectiva de 48 amostras de gatos com linfoma, coletadas entre 1984 e 2002. Os resultados apresentavam ainda, a forma anatômica dos gatos afetados, sendo a alimentar, a forma dominante. Os resultados coincidem com a observação de que o linfoma alimentar é mais comum em países desenvolvidos enquanto a forma mediastinal é a mais rara. Em suma, ainda são necessários muitos estudos semelhantes em outros países para que haja informação disponível e se aumente a adesão por parte de médicos veterinários ao sistema REAL/OMS.

### **Referências:**

1. Araujo, Gabriela Garcia. "Linfoma felino." (2009).

2. Botelho, Laura Silveira. "Linfoma alimentar em gatos." (2019).
3. Brooks, Marjory B., et al., eds. "Schalm's Veterinary Hematology." (2022).
4. Cantanhede, Maria do Livramento Campos. "DOENÇA MIELO E LINFOPROLIFERATIVA: CONCEITOS E ANEMIA."(2007)
5. Cardoso, M. J. L., et al. "LINFOMA CANINO ACHADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS." *Archives of Veterinary Science* 9.2 (2004).
6. Chen, Carolyn L., et al. "Case Report: Use of PET/CT to Guide Treatment in a Cat With Presentation Consistent With Hodgkin's-Like Lymphoma." *Frontiers in Veterinary Science* 8 (2021): 619264.
7. Chikazawa, Seishiro, et al. "Hyperferritinemia is associated with short survival time in dogs with multicentric lymphoma." *Journal of Veterinary Medical Science* 77.7 (2015): 843-846.
8. Cristo, T. G., et al. "Feline lymphoma and a high correlation with feline leukaemia virus infection in Brazil." *Journal of comparative pathology* 166 (2019): 20-28.
9. Duro, Inês Gonçalves. *Contribuição para o estudo do linfoma gastrointestinal em gatos: análise retrospectiva de 19 casos clínicos*. Diss. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, 2022.
10. Economu, Lavinia, et al. "Incidence and risk factors for feline lymphoma in UK primary-care practice." *Journal of Small Animal Practice* 62.2 (2021): 97-106.
11. Engelman, R. W., et al. "Hypercalcemia in cats with feline-leukemia-virus-associated leukemia-lymphoma." *Cancer* 56.4 (1985): 777-781.
12. Ferreira, Társsila Mara Vieira, José Leonaldo Miranda Azevedo, and Ana Karine Rocha de Melo Leite. "Aspectos clínico-laboratoriais de linfoma em cão: Relato de caso." *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal* 9.4 (2015): 675-688.
13. Gabor, L. J., P. J. Canfield, and R. Malik. "Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma." *Australian Veterinary Journal* 78.7 (2000): 456-461.

14. Herbichi, Alana Pivoto. "Linfoma semelhante a Hodgkin com apresentação nodal em felino." (2022).
15. Ianczkovski, Vanessa, et al. "Linfoma Cutâneo de células B em dorso e abdômen em Felino." *Comfel* 2020 44.
16. Leval, Laurence, and Elaine S. Jaffe. "Lymphoma classification." *The Cancer Journal* 26.3 (2020): 176-185.
17. Louwerens, Mathilde, et al. "Feline lymphoma in the Post—Feline leukemia virus era." *Journal of veterinary internal medicine* 19.3 (2005): 329-335.
18. Lu, Ping. "Staging and classification of lymphoma." *Seminars in nuclear medicine*. Vol. 35. No. 3. WB Saunders, 2005.
19. Luminari, Stefano, et al. "Follicular lymphoma: treatment and prognostic factors." *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 34 (2012): 54-59.
20. Mazaro, Renata Dalcol. *Aspectos epidemiológicos, anatomopatológicos e moleculares dos linfomas cutâneos em cães*. Diss. Universidade Federal de Santa Maria, 2022.
21. Mendonça, C. V., and K. P. U. Turon. "MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM APRESENTANDO-SE COMO LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMOCITÁRIAS: RELATO DE CASO." *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 43 (2021): S92-S93.
22. Mooney, S. C., and A. A. Hayes. "Lymphoma in the cat: an approach to diagnosis and management." *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)*. Vol. 1. No. 1. 1986.
23. Moore, Antony. "Extranodal lymphoma in the cat: prognostic factors and treatment options." *Journal of feline medicine and surgery* 15.5 (2013): 379-390.
24. Mottok, Anja, and Christian Steidl. "Biology of classical Hodgkin lymphoma: implications for prognosis and novel therapies." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 131.15 (2018): 1654-1665.
25. Norsworthy, Gary D., ed. *The feline patient*. John Wiley & Sons, 2010.

26. Oliveira, Luany Adriane, et al. "Linfoma multicêntrico em felino doméstico: Relato de caso." *Pubvet* 14 (2020): 132.
27. Parodi, André Laurent. "Classification of malignant lymphoma in domestic animals: history and conceptual evolution." *European Journal of Veterinary Pathology* 7.2 (2001): 43-50.
28. Ribeiro, R. C. S., G. A. S. Aleixo, and L. S. S. Andrade. "Linfoma canino: revisão de literatura." *Medicina Veterinária (UFRPE)* 9.1-4 (2015): 10-19.
29. Santagostino, S. F., et al. "Feline upper respiratory tract lymphoma: site, cytohistology, phenotype, FeLV expression, and prognosis." *Veterinary pathology* 52.2 (2015): 250-259.
30. Saraiva, Mariane Linhares, et al. "Linfoma multicêntrico em felino doméstico (*Felis catus*): relato de caso." *Scientific Electronic Archives* 15.9 (2022).
31. Saraiva, Mariane Linhares, et al. "Linfoma multicêntrico em felino doméstico (*Felis catus*): relato de caso." *Scientific Electronic Archives* 15.9 (2022).
32. Sayag, D., C. Fournel-Fleury, and F. Ponce. "Prognostic significance of morphotypes in canine lymphomas: A systematic review of literature." *Veterinary and comparative oncology* 16.1 (2018): 12-19.
33. Uliana, Luciana Moreira do Amaral. "Linfoma alimentar em felinos: revisão de literatura." (2021).
34. Vallet, Nicolas, et al. "Hypercalcemia is associated with a poor prognosis in lymphoma a retrospective monocentric matched-control study and extensive review of published reported cases." *Annals of Hematology* 99 (2020): 229-239.
35. Valli, V. E., et al. "Histocytology of lymphoid tumors in the dog, cat and cow." *Veterinary Pathology* 18.4 (1981): 494-512.
36. Valli, V. E., et al. "The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation." *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 12.4 (2000): 295-306.

37. Vaupel, Peter, and Gabriele Multhoff. "Revisiting the Warburg effect: Historical dogma versus current understanding." *The Journal of physiology* 599.6 (2021): 1745-1757.
38. Vezzali, E., et al. "Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO." *Veterinary and comparative oncology* 8.1 (2010): 38-49.
39. Vitorino, Carlos Henrique da Silva. *Efeito Warburg em gatos com linfoma*. Diss. 2019.