



Linfoma alimentar linfocítico felino - Uma revisão de literatura.

(Feline Alimentary Lymphoma: A literature review)

Marina Moller Nogueira¹ & Marília Martins Melo^{2*}

Artigo

Resumo: O linfoma ou linfossarcoma é considerado o tumor maligno mais comum dos felinos, representando um terço de todas as neoplasias malignas diagnosticadas na espécie. O linfoma alimentar é a forma anatômica mais comum nessa espécie, seguido pelo mediastinal e o multicêntrico. O linfoma alimentar pode ser dividido, histopatologicamente, entre pequenas células, linfocítico, de baixo grau, bem diferenciado, ou de grandes células, linfoblástico, de alto grau. O linfoma de grandes grânulos é um subtipo caracterizado pela presença de linfócitos T *natural killer*, que têm presença característica de grânulos intracitoplasmáticos. Os tipos de linfomas alimentares são neoplasias distintas, com apresentações clínicas, terapias e prognósticos diferentes. Além disso, é difícil diferenciá-los de outras doenças não neoplásicas, como a doença inflamatória intestinal e outras inflamações crônicas do trato gastrointestinal felino.

Termos para indexação: Linfossarcoma, neoplasia, gato.

Abstract: Lymphoma or lymphosarcoma is considered the most common malignant tumor in cats, representing one third of all malignancies diagnosed in felines. Food lymphoma is the most common anatomical form in this species, followed by mediastinal and multicentric. Food lymphoma can be divided, histopathologically, between small cells, lymphocytic, low grade, well differentiated, or large cells, lymphoblastic, high grade. Large granule lymphoma is a subtype characterized by the presence of Natural Killer T lymphocytes, which have a characteristic presence of intracytoplasmic granules. The types of food lymphomas are distinct neoplasms, with different clinical presentations, therapies and prognosis. In addition, it is difficult to differentiate them from other non-neoplastic diseases, such as inflammatory bowel disease and other chronic inflammation of the feline gastrointestinal tract.

Index terms: Lymphosarcoma, neoplasia, cat.

<http://dx.doi.org/10.5935/1981-2965.20200040>

*Autora para correspondência: E.Mail: mariliamm@ufmg.br

Recebido em 01.07.2020. Aceito em 30.09.2020

¹Mestranda, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Antônio Carlos, 6627, Campus UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

²Professora Titular, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Antônio Carlos, 6627, Campus UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Introdução

O linfoma ou linfossarcoma é considerado o tumor maligno mais comum dos felinos, representando um terço de todas as neoplasias malignas diagnosticadas na espécie (MACVEAN et al., 1978; RICHTER et al., 2003; WILSON, 2008; NORSWORTHY, 2018). O linfoma alimentar é a forma anatômica mais comum na espécie, seguido pelo mediastinal e o multicêntrico (LOUWERENS et al., 2005; NORSWORTHY, 2018).

Em um estudo com 1.129 gatos com neoplasias intestinais, o mais comum foi o linfoma, seguido pelo adenocarcinoma (RISSETTO et al., 2011). O linfoma alimentar pode acometer intestino delgado ou grosso, fígado e pâncreas, e é caracterizado por infiltração de linfócitos neoplásicos com ou sem envolvimento de linfonodos mesentéricos (MOORE et al., 2008; GIEGER, 2011).

O linfoma alimentar pode ser dividido, histopatologicamente, entre pequenas células, linfocítico, de baixo grau, bem diferenciado (LL), ou de grandes células, linfoblástico, de alto grau (LLB). O linfoma de grandes grânulos (LGL) é um subtipo caracterizado pela presença de linfócitos T *natural killer*, que têm presença característica de grânulos intracitoplasmáticos (RICHTER et al., 2003; WILSON, 2008)

Felinos com linfoma linfocítico respondem melhor a quimioterapia, e este subtipo é considerado o mais frequente na espécie, representando cerca de 83% (MOORE et al., 2012), 77% (WOLFESBERGER et al., 2018) e 75% (RICHTER et al., 2003). A média de sobrevivência varia de 447 a 967 dias com o protocolo terapêutico mais usado, que consiste na associação de clorambucil com prednisolona, e, a duração média de remissão para animais que respondem ao tratamento varia entre 567 e 897 dias (FONDACARO et al., 1999; KISELOW et al., 2008; LINGARD et al., 2009; STEIN et al., 2010).

Os tipos de linfomas alimentares são neoplasias distintas, com apresentações clínicas, terapias e prognósticos diferentes. Além disso, é difícil diferenciá-los de outras doenças não neoplásicas, como a doença inflamatória intestinal (DII) e outras inflamações crônicas do trato gastrointestinal felino (WILSON, 2008).

A presente revisão de literatura irá abordar os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, ultrassonográficos, histopatológicos e da terapêutica do linfoma alimentar linfocítico felino.

Idade, Peso e Sexo

Gatos idosos tem maior risco de desenvolver o linfoma alimentar linfocítico. A idade média ao diagnóstico varia de 4 a 20 anos, sendo mais comum

em gatos de 10-13 anos (LOUWERENS et al., 2005; STEIN et al., 2010; BARRS & BEATTY, 2012; NORSWORTHY, 2018). O principal diagnóstico diferencial desta patologia é a DII, mas gatos que apresentam são, significativamente, mais novos (média 8,9 anos) dos que felinos com LL (ZWINGENBERGER et al., 2010).

Em relação ao peso, os felinos, ao momento do diagnóstico do LL, apresentaram peso médio de 4,15 kg a 4,78kg, variando entre 2,7 e 6,6kg (STEIN et al., 2010); 2,6 a 10kg (POPE et al., 2015).

A doença não apresenta predisposição sexual segundo diversos estudos, mas foi encontrado um número maior de machos com linfoma linfocítico: entre 54% a 60,7% (STEIN et al., 2010; POPE et al., 2015).

Fatores de risco

As neoplasias malignas são consideradas doenças multifatoriais. São descritos diversos fatores, como o genético, a infecção por vírus, infecção por bactérias, alterações inflamatórias, exposição ao tabaco e até mesmo a imunossupressão como fatores de risco relacionados ao linfoma em felinos (MOORE et al., 2002; NORSWORTHY, 2018). O vírus da leucemia felina (FeLV) é o retrovírus mais linfomagênico, sendo que gatos

portadores do vírus desta retrovirose tem 60 vezes mais risco de desenvolverem linfomas (LOUWERENS et al., 2005).

Animais portadores do vírus da imunodeficiência felina (FIV) tem cinco vezes mais risco de desenvolver a neoplasia, não por um vírus oncogênico, mas por contribuir indiretamente na linfomagênese pela disfunção do sistema imune, que é comumente vista em gatos positivos para este vírus (NORSWORTHY, 2018).

Também deve ser ressaltado que a co-infecção de FeLV / FIV aumenta o potencial de desenvolvimento do linfoma, onde o risco passa a ser 77 vezes maior, comparado ao risco para animais hígidos (ETTINGER, 2003).

Sinais Clínicos

A duração média dos sintomas antes do diagnóstico é de seis meses. O linfoma de baixo grau é tipicamente uma doença de progressão lenta, com sinais clínicos crônicos (KISELOW et al., 2008; GIEGER, 2011).

Os sinais clínicos mais comumente encontrados são perda de peso gradual (de 83 a 100% dos casos), vômitos (73 a 88%), anorexia (66%), diarreia (58 a 88%). Com menor frequência, os animais apresentam letargia, polidipsia, poliúria e polifagia (KISELOW et al., 2008; WILSON, 2008; LINGARD et al., 2009; BARRS & BEATTY, 2012; POPE et al., 2015).

Ao exame físico, o felino pode apresentar baixo escore de condição corporal e desidratação (GONDIM et al., 2020). A palpação abdominal encontra-se anormal em 70% dos casos, sendo a alteração mais comum o espessamento de alças intestinais. Em poucos casos pode-se encontrar massa abdominal, devido a linfadenomegalia mesentérica e mais raramente massa intestinal focal (LINGARD et al., 2009; GIEGER, 2011; BARRS & BEATTY, 2012).

A neoplasia pode acometer qualquer área do trato gastrointestinal. Em um estudo com 47 gatos com linfoma alimentar de células T, 8,5% tinham o estômago acometido, 19% linfonodos mesentéricos, 91% o intestino delgado e 2% intestino grosso. Nenhum felino teve junção ileocecolica acometida (WOLFESBERGER et al., 2018).

Em outro estudo com 17 gatos com LL, 94% tinham mais de um sítio do trato gastrointestinal acometido. O jejuno foi acometido em 100% dos casos, íleo em 93%, duodeno em 83%, linfonodos mesentéricos em 59%, estômago 33%, cólon, 20%. Outros órgãos também foram acometidos, sendo fígado em 27% e pâncreas em 7% dos felinos. Além disso, 23% dos felinos tinham DII, e outras doenças concomitantes encontradas foram pancreatite crônica, colangite neutrofílica e a lipidose hepática (LINGARD et al., 2009).

Diagnóstico

Para o sucesso diagnóstico, deve-se descartar afecções com sintomatologias semelhantes e buscar patologias concomitantes. É essencial a realização de hemograma e dosagem de bioquímica sérica, para avaliação do quadro geral do paciente, T4 total, urinálise, testes para FIV e FeLV, dosagem de concentração sérica de cobalamina e lipase imunoreativa felina.

Patologia Clínica

A maioria dos gatos apresenta anormalidades nos exames hematológicos (STEIN et al., 2010). Resultados frequentemente encontrados incluem anemia arregenerativa da doença crônica ou regenerativa pela perda de sangue pelo intestino. A neutrofilia é comumente observada, secundária a inflamação, pela neoplasia ou pelo estresse (GIEGER, 2011; NORSWORTHY, 2018). A basofilia acompanhada de eosinofilia e infiltração em linfonodos foi reportada em um felino (BALAN et al., 2017).

No perfil bioquímico, hipoalbuminemia e ou hipoproteinemia podem ocorrer em decorrência da perda intestinal de preteína, sendo que a hipoalbuminemia é descrita em 49% dos felinos com linfoma alimentar linfocítico. O aumento de enzimas hepáticas pode indicar linfoma neste órgão, ou outra patologia concomitante, como a lipidose e

a colangiohepatite (GIEGER, 2011).

O íleo é o único local de absorção de vitamina B12 (cobalamina) no organismo, e por isso, concentrações séricas baixas sugerem o diagnóstico de doença primária intestinal em gatos com função pancreática exócrina normal. A determinação sérica da lipase imunorreativa felina pode ser útil, pois pode ser difícil distinguir o linfoma linfocítico e a DII da pancreatite crônica (GIEGER, 2011). Em um estudo com 41 gatos com linfoma alimentar linfocítico, 78% apresentaram baixa concentração sérica de cobalamina (KISELOW et al., 2008).

Níveis de tiroxina, frequentemente dosados em teste de T4 total pode ser realizado para descartar o hipertireoidismo, doença comum em gatos idosos que apresentam perda de peso (WILSON, 2008; GIEGER, 2011; BARRS & BEATTY, 2012). Em gatos positivos para o vírus da leucemia felina ou com pancitopenia, é sugerida uma avaliação da medula óssea (GIEGER, 2011). Em casos com diarreia, é indicada a realização de exame coproparasitológico de fezes, para descartar verminoses e protozoários como *Giardia spp*, *Cryptosporidium*, e *Isospora spp* (BARRS & BEATTY, 2012).

A 25 hidroxivitamina D, apesar de não tem valor de referência definido, comumente tem concentração sérica menor

em gatos com DII e/ou linfoma alimentar linfocítico do que em gatos hígidos. Sua dosagem também pode ser realizada, inclusive para definir se é necessário suplementar tal vitamina (LALOR et al., 2014).

Imagem

Exames de imagem são de grande auxílio para obtenção do diagnóstico. A ultrassonografia abdominal de gatos com linfoma linfocítico apresenta alteração em mais de 90% dos casos. Apesar disso, geralmente é indistinguível de gatos com DII (GIEGER, 2011; MOORE et al., 2012).

Avalia-se a espessura de alças intestinais, linfonodos mesentéricos, e outros órgãos, como o fígado, rins e o pâncreas. Obstruções no trato gastrointestinal, massas abdominais e intussuscepção podem raramente estar presentes. O achado mais comum, em 81% dos casos, é o espessamento de alças intestinais (acima de 2,8mm em duodeno e jejuno; acima 3,2mm íleo; acima de 1,7mm cólon) com preservação das camadas (SCHREURS et al., 2008; LINGARD et al., 2009; GIEGER, 2011).

A linfonodomegalia mesentérica pode estar associada com linfoma ou com doença inflamatória, sendo que 47% a 75% dos gatos com LL apresentam, enquanto 17% dos gatos com DII possuem. Além disso, gatos idosos com espessamento da muscular intestinal tem 18 vezes mais chance de ter linfoma linfocítico do que

DII, sendo que enquanto 26% dos gatos com LL tem linfonomegalia mesentérica associada com espessamento da muscular, somente 4% dos com DII apresentam esta associação (ZWINGENBERGER et al., 2010; GIEGER, 2011).

Radiografia torácica VD, LLD e LLE deve ser feita para auxílio no estadiamento da doença. A radiografia abdominal pode ajudar na avaliação de gatos com massas abdominais, obstrução do trato gastrointestinal, visceromegalia e constipação (GIEGER, 2011)

Citologia

A punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia para realização de citologia de linfonodos mesentéricos não é ideal para diagnóstico do linfoma alimentar linfocítico. Como os linfócitos são bem diferenciados, esses podem parecer normais. Em um estudo, em 88,8% dos casos, a citologia incorretamente identificou hiperplasia benigna linfoide em gatos que a histologia diagnosticou linfoma alimentar linfocítico (LINGARD et al., 2009; WILSON, 2008).

Biópsia por endoscopia e biópsia por laparotomia

A DII e linfoma alimentar só podem ser diferenciados por biópsia seguida de histopatologia (ZWINGENBERGER et al., 2010). A biópsia pode ser realizada por endoscopia

ou por laparotomia (GIEGER, 2011; NORSWORTHY, 2018).

A endoscopia possui como vantagens ser um procedimento rápido, eficiente, com bom custo-benefício, pouco invasivo, e de rápida recuperação. Por isso, consiste em uma escolha mais segura para gatos muito debilitados (WEBB, 2008; GIEGER, 2011; MOORE et al., 2012).

A habilidade e a persistência do endoscopista são fatores cruciais para o sucesso na obtenção do diagnóstico. Ao coletar seis amostras adequadas de cada porção (estômago, duodeno, íleo e cólon), o correto diagnóstico histológico é provavelmente realizado. Além disso, a visualização da mucosa dos órgãos é de grande valia para escolha de melhores sítios para a coleta de fragmentos (WILLARD et al., 2008; GIEGER, 2011; MOORE et al., 2012).

Amostras biopsiadas por endoscopia não são adequadas para diferenciar DII e linfoma alimentar no intestino delgado, pois os principais sítios

do linfoma são o jejuno e o íleo (EVANS et al., 2006). Por isso, se faz extremamente necessário que a colonoscopia seja sempre realizada associada à endoscopia gastroduodenal.

A desvantagem da endoscopia

consiste em só ser possível biopsiar mucosa gástrica, duodenal, do íleo e do cólon, impossibilitando avaliação de linfonodos mesentéricos, fígado e pâncreas. Além disso, a detecção do linfoma em camadas profundas (serosa, muscular e submucosa) é dificultada devido à profundidade limitada (GIEGER, 2011).

A biópsia realizada em laparotomia, possibilita biopsiar todas as camadas intestinais, possibilitando que a infiltração de células neoplásicas nas camadas intestinais mais profundas possa ser visualizada pelo patologista, quando existir. Além disso, é possível obter amostras de fígado, pâncreas e linfonodos mesentéricos (WILSON, 2008; KLEINSCHMIDT et al., 2010; GIEGER, 2011). Complicações pós-operatórias são raras (EVANS et al., 2006, CONCEIÇÃO et al., 2017). As desvantagens da cirurgia incluem o tempo prolongado de anestesia, o procedimento ser muito invasivo, além de ser necessário considerar que os gatos acometidos são geralmente idosos e debilitados (GIEGER, 2011).

Histopatologia

A histopatologia é essencial para o diagnóstico do linfoma alimentar linfocítico. Esse, causa infiltração de linfócitos neoplásicos na mucosa intestinal, que geralmente são distribuídos

irregularmente pelas vilosidades intestinais, com frequente progressão para submucosa e infiltração transmural (GIEGER, 2011). O agrupamento discreto de linfócitos entre as células epiteliais ou a infiltração difusa nos vilos e criptas do epitélio caracterizam epiteliotropismo, que pode ser observado (RICHTER, 2003).

A diferenciação entre linfoma alimentar linfocítico e DII pode ser difícil até mesmo para patologistas experientes. A DII é caracterizada pela infiltração de linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e ou macrófagos, que são encontrados primariamente na mucosa intestinal (RICHTER, 2003; GIEGER, 2011). Essa cursa com edema de mucosa e inflamação, o que não ocorre no LL (WALY et al., 2005).

Em um estudo, em 29% dos gatos que tinham sido diagnosticados com DII na histopatológica, revelou-se linfoma na imuno-histoquímica (ZWINGENBERGER, 2010); e em outro, 15% dos gatos diagnosticados com LL, tinham DII (WALY et al., 2005). É essencial que o exame histopatológico seja realizado por patologista competente e experiente, e que em casos que após a avaliação histopatológica a suspeita de linfoma persiste, seja realizada a imuno-histoquímica (RICHTER, 2003; KIUPEL et al., 2011).

Imunohistoquímica

Pode ser utilizada quando a avaliação histopatológica não foi conclusiva, e também para determinar o fenótipo da neoplasia, ou seja, o tipo celular predominante. Essa técnica usa da reação antígeno anticorpo, sendo que anticorpos primários são ligados a antígenos de superfície da célula a ser marcada, os chamados Clusters de diferenciação (CD). Assim, os anticorpos anti-CD3 reconhecem os linfócitos T, por meio deste grupo expresso na célula, enquanto anti CD21, CD45, CD79a e BLA36 reconhecem os linfócitos B (AMORIM, 2008).

O linfoma alimentar de pequenas células e o LGL tem população monoclonal de linfócitos T, enquanto o de grandes células predomina linfócitos B. Consequentemente, o uso da imunohistoquímica, ajuda a distingui-los e também a diferencia-los da DII (FONDACARO et al., 1999; LINGARD et al., 2008; GIEGER, 2011). Apesar disso, somente a presença de LT não diagnostica linfoma, pois o tecido linfoide associado a mucosa (MALT) consiste primariamente em LT, e se apresenta aumentado em casos de inflamação intestinal (MOORE et al., 2005; GIEGER, 2011).

Alguns felinos diagnosticados com linfoma alimentar (12,5%) podem

apresentar linfoma misto, com fenótipo de LT e LB (WALY et al., 2005). O linfoma de grandes células granulares (LGL) é composto por linfócitos T citotóxicos ou células *Natural Killer*, e a expressão de CD3 é variável, já que os primeiros apresentam, mas os últimos não. Em um estudo, LGL apresentou CD18 em 100% dos casos e CD3 em 90% (ROCCABIANCA et al., 2006).

Citometria de fluxo

A citometria de fluxo pode ajudar a identificar a população de células, com marcadores específicos de linfócitos T e de linfócitos B. A demonstração da população de linfócitos é a melhor forma para o diagnóstico do linfoma alimentar (MOORE et al., 2012). No Brasil ainda há grande dificuldade em usar tal método na rotina clínica, por ele estar disponível em apenas poucos centros no país.

PCR

A análise do rearranjo genético do receptor de células T (TCRG) usando PCR (reação em cadeia de polimerase) é uma metodologia que pode ser usada para detectar clonalidade em populações de linfócitos T (MOORE et al., 2005; GIEGER, 2011). É proposto que a avaliação da diversidade juncional do TCRG V-J para detecção desta clonalidade represente uma importante ferramenta para o diagnóstico do LL em felinos (MOORE et

al., 2005).

Tratamento

Deve ser recomendado o tratamento inicialmente cirúrgico para gatos que apresentam massa obstruindo trato gastrointestinal, que deve ser sempre acompanhada de biópsia de porções do estômago, duodeno, íleo, cólon, fígado, pâncreas e linfonodos mesentéricos. Quando há presença de massa, é incomum que seja única, geralmente há acometimento de outros sítios. Após recuperação cirúrgica e resultado dos exames complementares, inicia-se a quimioterapia.

Em casos sem massas obstrutivas, deve-se realizar a escolha do protocolo quimioterápico levando em consideração fatores como: doenças concomitantes, condição financeira e psicológica do tutor, habilidade do proprietário manejar o gato.

Um protocolo amplamente usado consiste em clorambucil, um agente quimioterápico que tem como alvo linfócitos que se dividem lentamente, associado com a prednisolona (LINGARD et al., 2009; GIEGER, 2011; STEIN et al., 2010; NORSWORTHY, 2018). Outro protocolo, considerado como de primeira escolha para alguns autores, é a lomustina associada a prednisolona (NORSWORTHY, 2018). Felinos que não respondem bem ao protocolo inicialmente

escolhido devem receber terapia diferente, com protocolo mais agressivo (WILSON, 2008).

Hemogramas devem ser realizados uma semana após o início do protocolo, e depois mensalmente. A quimioterapia deve ser suspensa se animal apresentar neutrófilos segmentados em concentração menor que 1.500 células / μL de sangue e ou se menor que 75.000 plaquetas / μL de sangue (WILSON, 2008).

O clorambucil pode ser administrado em dose de bolus, ou seja, alta dose a cada 3 semanas, ou em doses menores continuamente. As vantagens da dose de bolus são a menor exposição do tutor a quimioterapia e a menor exposição contínua do gato ao agente. Deve-se levar em consideração que os felinos serão tratados com este medicamento por meses a anos e, portanto, o protocolo terapêutico de escolha deve ser o que melhor se adequa ao tutor e o gato em questão.

As doses em literatura variam, clorambucil 4mg por m^2 ou 2mg / animal, por via oral a cada 48 horas (QOD) ou 72 horas (Q72), ou 20mg por m^2 a cada duas semanas, ou 45 mg por m^2 a cada três semanas; e prednisolona 1-2 mg kg ou 5-10 mg / animal por via oral a cada 24 horas (SID) (FONDACARO et al., 1999; KISELOW et al., 2009; METZGER, 2010; STEIN et al., 2010; GIEGER, 2011;

NORSWORTHY, 2018).

A lomustina em dose de 50 a 60mg por m² a cada quatro semanas, utilizada em 25 gatos com neoplasias, incluindo o linfoma alimentar, não levou a toxicidade gastrointestinal, renal ou hepática (RASSNICK et al., 2001). Lomustina é usada com muito boa resposta em linfomas alimentares por um a quatro anos de tratamento, sem a maioria dos efeitos adversos dos agentes quimioterápicos (NORSWORTHY, 2018).

Em um estudo com 42 gatos com LL tratados com 5-10 mg prednisolona por via oral a cada 24 horas e clorambucil 2mg por via oral a cada 48 a 72 horas teve resposta de 96%, com 56% de resposta completa (sem sinais clínicos nem tumor detectável) e 39% resposta parcial (mais de 50% da sintomatologia melhorou). Somente 5% dos casos não apresentaram resposta ao protocolo. A remissão em casos com resposta parcial e resposta completa durou em média 428 dias e 897 dias, respectivamente. Entre todos os 42 gatos, a média de sobrevida foi de 704 dias, sendo que 12 gatos morreram durante este estudo, em média 476 dias após o início do protocolo (KISELOW et al., 2008).

Em estudo retrospectivo com 28 gatos com LL que receberam clorambucil 20mg por m² por via oral a cada duas semanas, associado a prednisolona 2mg p/

kg inicialmente e posteriormente 1,0mg/kg via oral diariamente. Cerca de 96% dos gatos apresentaram remissão, que durou em média 786 dias, e 14% dos felinos desenvolveram uma segunda neoplasia maligna durante o período estudado (STEIN et al., 2010). Em outro estudo com 29 gatos, a remissão completa foi obtida em 69% dos casos, com duração média de 16 meses e sobrevida média de 17 meses (FONDACARO et al., 1999).

Outro protocolo usado é o multidrogas, com vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e L-asparaginase. Em 17 gatos com LL, 12 foram tratados com prednisolona 1-2mg/kg VO SID e clorambucil 15mg/m² VO SID por quatro dias a cada três semanas; dois com multidrogas e três com combinação dos dois protocolos. A remissão completa ocorreu em 76% dos casos, com duração média de 18,9 meses. A sobrevida média foi de 19,3 meses para gatos que alcançaram remissão completa e 4,1 meses para gatos sem remissão completa (LINGARD et al., 2009).

Terapia de resgate para gatos que retornam a apresentar sinais clínicos deve ser instituída. Em um estudo, 39,3% dos gatos receberam pelo menos um protocolo de resgate. A primeira escolha de terapia de resgate é a reintrodução da prednisolona e o clorambucil. Outras opções são o COP (ciclofosfamida, vincristina e

prednisolona), lomustina associada à prednisolona, e a prednisolona associada à ciclofosfamida (POPE et al., 2015).

Em um estudo, foi usado ciclofosfamida na dose de 200 a 260mg/m², dados no primeiro dia, e três a cada duas semanas (25mg segunda e quarta feira de duas em duas semanas) e prednisolona 2mg de 48 em 28 horas. Todos os gatos obtiveram resgate com esta terapia, alcançando resolução dos sinais clínicos e média de remissão de 241 dias (Stein et al., 2010). Como terapia de resgate, o uso da prednisolona e clorambucil tiveram tempo de remissão muito maior que gatos tratados com lomustina e prednisolona, sendo 850 dias e 332 dias, respectivamente (POPE et al., 2015).

A suspensão da prednisolona e do clorambucil ao alcance da remissão, com consequente reintrodução em terapia de resgate parece ser tão eficaz quanto a administração continuada em gatos com linfoma linfocítico (POPE et al., 2015).

Além do protocolo quimioterápico, outras modalidades de tratamento podem ser instituídas. A modificação da dieta em gatos para linfoma é indicada, visto que o ideal é que o felino receba alimentos palatáveis e de alta digestibilidade. Gatos com DII concomitante, considerar dieta hipoalergênica.

Em felinos anoréxicos, deve-se entrar com alimentação forçada ou com alimentação via sonda esofágica. Estimulantes de apetite como a ciproheptadina e a mirtazapina também podem ajudar. Em muitos casos, ao início do protocolo quimioterápico, o apetite aumenta (GIEGER, 2011).

A suplementação com a cobalamina deve ser considerada se a concentração sérica não for mensurada, visto que a prevalência de hipocobalaminemia em gatos com linfoma alimentar é de em média 78%. Em um estudo de gatos com sinais clínicos decorrentes de problemas em trato gastrointestinal e com cobalamina abaixo de 100ng/L, foi instituído protocolo com 250µg de cobalamina via subcutânea uma vez por semana, e após quatro semanas, os sinais clínicos, a condição corporal e a concentração sérica de cobalamina melhoraram na maioria dos felinos (KISELOW et al., 2008; GIEGER, 2011).

A radioterapia é usada com sucesso em casos de linfomas em sítio único, como nasal e medular. Em um estudo piloto com oito gatos com LB tratados com quimioterapia multidrogas associada à radioterapia, a maioria dos gatos teve aumento do tempo de remissão (GIEGER, 2011). Ainda não existem estudos da radioterapia como terapêutica para o LL.

Prognóstico

O prognóstico para gatos com LL é de reservado a favorável, sendo que a sobrevida média de gatos tratados com clorambucil e prednisolona é em média 18 a 48 meses. Felinos positivos para retrovírus e ou instáveis clinicamente ao diagnóstico, tem prognóstico pior. O imunofenótipo não tem valor como fator prognóstico (ETTINGER, 2003; WILSON; 2008; METZGER, 2010; NORSWORTHY, 2018).

Alcançar remissão completa é fator prognóstico para maior sobrevida, mas infelizmente, a resposta não pode ser prevista antes do início do protocolo terapêutico. Para avaliar os efeitos da resposta ao protocolo, deve-se esperar três a quatro doses da quimioterapia (Ettinger, 2003; Wilson; 2008).

Considerações Finais

O linfoma linfocítico é uma neoplasia maligna comum na população felina, com boa resposta à quimioterapia e prognóstico de reservado a favorável.

O emagrecimento e a êmese são os sinais clínicos mais comuns, e o aumento de volume de linfonodos mesentéricos e o espessamento de camadas intestinais as alterações ultrassonográficas mais frequentes.

O diagnóstico deve ser feito associando-se o quadro clínico do animal à exames hematológicos, de imagem,

histopatológicos e de imuno-histoquímica. A biópsia pode ser feita tanto por laparotomia quanto por endoscopia, desde que a segunda seja feita com colonoscopia associada.

O uso da prednisolona associado ao clorambucil para o tratamento do linfoma alimentar de pequenas células é um protocolo efetivo de primeira escolha.

Referências Bibliográficas

AMORIM, R.L. Imunoistoquímica em oncologia veterinária. Em: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2008. P. 136-148.

BALAN, M; HOPE, A; CASSIDY, J; MCCULLOUGH, M; O'BRIEN, P.J.O. Marked paraneoplastic basophilia accompanying eosinophilia in a cat with alimentary T-cell lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, p. 1-6, 2017.

BARRS, V; BEATTY, J. Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risks factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.14, n.3, p.182-190, 2012.

CONCEIÇÃO, A.S.M.M.; NETO, J.L.S.; FREIRE, R.F.; COSTA, P.P.C. Infecção pós-cirúrgica em felino-Relato de caso. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal** (v.11, n.2) p. 198 –215, abr -jun (2017). <http://dx.doi.org/10.5935/1981-2965.20170022>

ETTINGER, S.N. Principles of treatment for feline lymphoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, n.2, 98-102, 2003.

EVANS, S.E; BONCZYNSKI, J.J; BROUSSARD, J.D; HAN, E; BAER, K.E.

Comparison of endoscopic and full thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.229, n.9, p.1447-1450, 2006.

FONDACARO, J.V; RICHTER, K.P; CARPENTER, J.L; HART, J.R; HILL, S.L; FETTMAN, M.J. Feline gastrointestinal lymphoma: 67 cases (1988-1996). **European Journal of Comparative Gastroenterology**, vol. 4, n.2, p. 5-11, 1999.

GIEGER, T. Alimentary lymphoma in cats and dogs. **Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practice**, v.41, p. 419-432, 2011.

GONDIM, A.L.C.L; ARAUJO, A.K.L. Síndrome da fragilidade cutânea em felinos – Revisão de literatura. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal* (v.14, n. 2) p. 281 –288 Abr –jun (2020). <http://dx.doi.org/10.5935/1981-2965.20200025>.

KISELOW, M.A; RASSNICK, K.M; MCDONOUGH, S.P, GOLDSTEIN, R.E; SIMPSON, K.W; WEINKLE, T.K; ERB, H.N. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.232, n.3, p. 405-410, 2008.

KIUPEL, M.; SMEDLEY, R.C; PFENT, C; IE, Y.; WISE, A.G; DE VAUL, J.M; MAES, R.K. Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. **Veterinary Pathology**, v.48, n.1, p.212-222, 2011.

KLEINSCHMIDT, S; HARDER, J; NOLTE, I; MARSILIO, S; HEWICHER-TRATWEIN, M. Chronic inflammatory and non-inflammatory diseases of the

gastrointestinal tract in cats: diagnostic advantages of full-thickness intestinal and extraintestinal biopsies. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.12, n.2, p. 97-103, 2010.

LALOR, S; SCHWARTZ; A.M; TITMARSH, H; REED, N; TASKER, S; BOLAND, L; BERRY, J; GUNN-MOORE, D; MELLANBY, R.J. Cats with inflammatory bowel disease and intestinal small cell lymphoma have low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.28, n.2, p. 351-355, 2014.

LINGARD, A.E; BRISCOE, K; BEATTY, J.A; MOORE, A.S; CROWLEY, A.M; KROCKENBERGER, M; CHURCHER, R.K; CANFIELD, P.J; BARRS, V.R. Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, n.8, p. 692-700, 2009.

LOUWERENS, M; LONDON, C.A; PEDERSEN, N.C; LYONS, L.A. Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.19, n.3, p. 329-335, 2005.

MACVEAN, D.W; MONLUX, A.W; ANDERSON, P.S. Jr; SILBERG, S.L; ROSZEL, J.F. Frequency of canine and feline tumors in a defined population. **Veterinary Pathology**, v.15, n.6, p. 700-715, 1978.

METZGER, Fred. How do you treat cats with intestinal lymphoma? **Source of Veterinary Medicine**, 2010.

MOORE, P.F; RODRIGUEZ-BERTOS, A; KASS, P.H. Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype, and molecular clonality. **Veterinary Pathology**, v.49, n.4, p. 658-668, 2012.

MOORE, P.F; WOO, J.C; VERNAU, W; KOSTEN, S; GRAHAM, P.S. Characterization of feline T cell receptor gamma (TCRG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 106, n.3-4, p. 167-178, 2005.

NORSWORTHY, G. **The Feline Patient**. 5ed. Wiley Blackwell, p. 381-384 e 935-939, 2018.

POPE, K.V; TUN, A.E; MCNEILL, C.J; BROWN, D.C; KRICK, E.L. Outcome and toxicity assessment of feline small cell lymphoma: 56 cases (2000-2010). **Veterinary Medicine and Science**, v.1, n.2, p. 51-62, 2015.

RASSNICK, K.M; GIEGER, T.L; WILLIAMS, L.E; RUSLANDER, D.M; NORTHRUP, N.C; KRISTAL, O; MYERS, N.C; MOORE, A.S. Phase I evaluation of CCNU (lomustine) in tumor-bearing cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.14, n.3, p. 196-199, 2001.

RICHTER, K.P. Feline gastrointestinal lymphoma. **Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practice**, v.33, n.5, p. 1083-1098, 2003.

RISSETTO, K; VILLAMIL, J.A; SELTING, K.A; TYLER, J; HENRY, C.J. Recent trends in feline intestinal neoplasia: an epidemiologic study of 1.129 cases in the veterinary medical database from 1964 to 2004. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.47, n.1, p.28-36, 2011.

ROCCABIANCA, P; VERNAU, W; CANIATTI, M. Feline Large Granular Lymphocyte (LGL) Lymphoma with secondary Leukemia: Primary Intestinal Origin with Predominance of a CD3/CD8

Phenotype. **Veterinary Pathology**, v.43, n.1, p 15-28, 2006.

SCHREURS, E; VERMOTE, K; BARBERET, V; DAMINET, S; RUDORF, H; SAUNDERS, J.H. Ultrasonographic anatomy of abdominal lymph nodes in the normal cat. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.47, n.1, p. 68-72, 2008.

STEIN, T.J; PELLIN; MACKENZIE PELLIN, B.S; HOWARD, S; CHUN, R. Treatment of Feline Gastrointestinal Small-Cell Lymphoma with Chlorambucil and Glucocorticoids. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 46, n. 6, p. 413-417, 2010.

WALY, N.E; GRUFFYDD-JONES, T.J; STOKES, C.R; DAY, M.J. Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. **Journal of Comparative Pathology**, v. 133, n.4, p. 253-260, 2005.

WEBB, C.B. Feline laparoscopy for intestinal disease. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 23, p. 193-199, 2008.

WILLARD, M.D; MANSELL, J; FOSGATE, G.T; GUALTIERI, M; OLIVERO, D; LECOINDRE, P; TWEDT, D.C; COLLETT, M.G; DAY, M.J; HALL, E.J; JERGENS, A;E, SIMPSON, J.W; ELSE, R.W; WASHABAU, R.J. Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n.5, p. 1084-1089, 2008.

WILSON, H.M. Feline Alimentary Lymphoma: Demystifying the Enigma. **Topics in companion animal medicine**, v.23, n.4, p. 177-184, 2008.

WOLFESBERGER, B; FUCHS-BAUMGARTINGER, A; GREB, V; HAMMER, S.E; GRADNER, G; KNEODL, K; TICHY, A; REUTGEN, B.C; BEHAM-SCHMID, C. World Health Organization Classification of Lymphoid Tumors in Veterinary and Human Medicine: a Comparative Evaluation of Gastrointestinal Lymphomas in 61 cats. **Journal of Comparative Pathology**, v. 159, p. 1-10, 2018.

ZWINGENBERGER, A.L; MARKS, S.L; BAKER, T.W; MOORE, P.F. Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.24, n.2, p. 289-292, 2010.