

Linfoma cutâneo epiteliotrópico com característica mucocutânea em um canino da raça Yorkshire Terrier: relato de caso

Epitheliotropic cutaneous lymphoma with mucocutaneous characteristics in a Yorkshire Terrier: case report

Isabela Gilena Lins dos Santos^{1*} , Ivina de Almeida Freitas¹ , Lilian Sabrina Silvestre de Andrade² , Luana Mirela de Sales Pontes¹ , Roana Cecília dos Santos Ribeiro² 

¹Médica-veterinária autônoma, Recife-PE, Brasil.

²Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

*Autora para correspondência: isabelalins_345@hotmail.com

Informações do artigo

Palavras-chave

Despigmentação
Imuno-histoquímica
Mucosas
Oncologia

DOI

10.26605/medvet-v19n2-7055

Citação

Santos, I. G. L., Freitas, I. A., Andrade, L. S. S., Pontes, L. M. S., & Ribeiro, R. C. S. (2025). Linfoma cutâneo epiteliotrópico com característica mucocutânea em um canino da raça Yorkshire Terrier: relato de caso. *Medicina Veterinária*, 19(2), 143-149. <https://doi.org/10.26605/medvet-v19n2-7055>

Recebido: 11 de junho de 2024

Aceito: 12 de novembro de 2024



Resumo

Linfoma cutâneo é um tumor linfoide que se caracteriza pela proliferação clonal de células linfoides neoplásicas nos estratos superficiais ou profundos da pele, pode ser classificado em epiteliotrópico e não-epiteliotrópico, sendo a forma epiteliotrópica a mais prevalente. A enfermidade tem caráter maligno, progressivo e sinais clínicos particulares: lesões cutâneas serpiginosas e eritematosas, focais ou disseminadas, além de poder ter apresentação atípica, com lesões focalmente em mucosas. Objetivou-se relatar um caso de linfoma epiteliotrópico com característica mucocutânea em uma cadela da raça Yorkshire Terrier de seis anos de idade, com histórico clínico de dermatite atópica. A paciente foi submetida a biópsia incisional com auxílio do punch na região perilabial e focinho. Os achados histopatológicos foram inconclusivos e a análise imuno-histoquímica concluiu o diagnóstico de linfoma cutâneo epiteliotrópico de imunofenótipo T/NK. Como tratamento quimioterápico, foi instituída a lomustina, por via oral (VO), a cada 21 dias, associada à prednisolona e ômega-3, uma vez ao dia (SID) até novas recomendações. Nove dias após a quimioterapia, o animal apresentou hipertermia (40,6°C) e o hemograma acusou intensa panleucopenia, com 200 leucócitos totais. Após a estabilização do quadro, os tutores optaram pela suspensão do uso deste fármaco permanentemente, sendo mantido o uso da prednisolona de forma contínua. Por conta da progressão negativa da neoplasia e prognóstico desfavorável, a paciente, após quatro meses de tratamento paliativo, foi a óbito.

Abstract

Cutaneous lymphoma is a lymphoid tumor characterized by the clonal proliferation of neoplastic lymphoid cells in the superficial or deep strata of the skin. It can be classified as epitheliotropic and non-epitheliotropic, with the epitheliotropic form being the most prevalent. The disease has a malignant, progressive character and particular clinical signs: serpiginous and erythematous skin lesions, focal or disseminated, in addition to having an atypical presentation, with lesions focally on the mucous membranes. Aimed to report a case of epitheliotropic lymphoma with mucocutaneous characteristics in a six-year-old Yorkshire Terrier dog, with a clinical history of atopic dermatitis. The patient underwent incisional biopsy with the aid of a punch in the perioral region and snout. Histopathological findings were inconclusive and immunohistochemical analysis concluded the diagnosis of epitheliotropic cutaneous lymphoma with T/NK immunophenotype. As chemotherapy treatment, lomustine was administered orally (PO), every 21 days, associated with prednisolone and omega-3, once a day (SID) until further recommendations. Nine days after chemotherapy, the animal presented hyperthermia (40.6°C) and the blood count showed intense panleukopenia, with 200 total leukocytes. After the condition was stabilized, the owners chose to suspend the use of this drug permanently and continued use of prednisolone. Due to the negative progression of the neoplasia and unfavorable prognosis, the patient died after four months of palliative treatment.

Keywords: depigmentation; immunohistochemistry; mucous membranes; oncology.

1 | Introdução

Linfoma é uma neoplasia de origem hematopoiética caracterizada pela presença de células linfoides neoplásicas, que podem ser pleomórficas ou não. Sua origem primária está frequentemente associada a órgãos linfoides e pode se manifestar em diversas formas, incluindo a multicêntrica, alimentar, mediastinal, cutânea, nodal ou em outras localizações (Valli et al., 2016). Dentre as citadas, a forma cutânea representa cerca de 1% de todas as neoplasias cutâneas nos cães (Fontaine et al., 2009). Atualmente, segundo a World Health Organization (WHO), têm-se a subclassificação dos linfomas em seis subtipos: linfoma difuso de grandes células B, linfoma da zona marginal, linfoma periférico de células T não especificado de outra forma, linfoma da zona T nodal, linfoma linfoblástico T e doença diferente de linfoma (Valli et al., 2011).

O linfoma cutâneo apresenta-se de maneira focal ou generalizada, sendo classificado de acordo com seu comportamento histológico em duas categorias principais: linfoma cutâneo epiteliotrópico (LCE) e linfoma cutâneo não epiteliotrópico (LCNE) (Daleck e De Nardi, 2016). As lesões cutâneas tendem a variar de acordo com o local de acometimento pelas células neoplásicas, mas geralmente manifestam-se com descamação, placas, eritema, nódulos e despigmentação, podendo ocorrer de forma individual ou simultânea (Dettwiler et al., 2023). A depender de sua manifestação clínica, o LCE pode ser subclassificado em micose fungoide, síndrome de Sézary ou reticulose pagetoide (Miller et al., 2013).

Nos cães, a etiologia é considerada multifatorial, porém acredita-se que possa haver um componente genético envolvido (Nelson e Couto, 2015), bem como um possível fator predisponente que consiste na inflamação crônica da pele (Fontaine et al., 2009). Esta doença pode acometer cães e gatos de qualquer idade, contudo, apresenta-se mais predisponente em animais de meia vida a idosos (Nelson e Couto, 2015; Daleck e De Nardi, 2016).

Para triagem diagnóstica pode-se realizar a citologia da lesão, todavia é necessária a análise histopatológica para chegar a um diagnóstico definitivo (Fontaine et al., 2009). Entretanto, a avaliação histopatológica pode ser inconclusiva, sendo necessário o auxílio da técnica de imuno-histoquímica para chegar ao diagnóstico correto (Souza et al., 2006; Fontaine et al., 2009; Daleck e De Nardi, 2016).

Apesar de a quimioterapia ser o tratamento de primeira escolha, seu efeito não costuma ser duradouro, uma vez que essa enfermidade tem baixa resposta frente ao tratamento (Daleck e De Nardi, 2016).

Nesse sentido, objetivou-se relatar um caso clínico de linfoma cutâneo epiteliotrópico com manifestação mucocutânea em uma cadela da raça Yorkshire Terrier, bem como discutir os principais sinais clínicos, métodos diagnósticos e modalidades terapêuticas.

2 | Descrição do caso

Foi atendida no setor de oncologia do Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) um canino, fêmea, de seis anos de idade, castrada, da raça Yorkshire Terrier, pesando 5,65kg. O animal foi encaminhado por uma dermatologista veterinária, a qual foi procurada devido ao histórico de dermatite crônica desde os dois anos de idade, bem como estar apresentando pústulas e feridas nos coxins, região perilabial, língua e em focinho. Após realizar citologia (Figura 1), executada por *imprint* das pústulas, com o objetivo de identificar a etiologia da lesão, constatou-se a presença de linfócitos maduros, neutrófilos e células redondas com critérios de malignidade, portanto, o caso foi encaminhado para um profissional oncologista.

Na avaliação física o animal mostrou-se ativo e responsivo, escore de condição corporal 6/9, índice de massa muscular 2/3, hidratado, mucosa ocular e gengival róseo-avermelhadas, linfonodos cervicais aumentados, ausculta cardiorrespiratória sem alterações, ausência de abdominalgia, temperatura corporal 38,7°C. O animal apresentava pústulas exclusivamente em abdômen ventral e feridas nos coxins (Figura 2), região perilabial (Figura 3), língua e focinho (Figura 4), sendo este último com despigmentação.

Diante da incomum localização das lesões nas afecções dermatológicas e das alterações encontradas em exame citológico realizado anteriormente, suspeitou-se de linfoma cutâneo, sendo solicitada avaliação histopatológica para melhor elucidação diagnóstica. A paciente foi submetida à anestesia geral e realizada biópsia incisional com auxílio do *punch* na região perilabial e focinho. Além da biópsia foi realizada radiografia torácica para avaliação cardiopulmonar e pesquisa

de metástase. A radiografia torácica mostrou campos pulmonares radioluscentes, apresentando moderada opacificação intersticial não estruturada, moderado padrão bronquial e presença de discreto padrão intersticial estruturado mensurando

aproximadamente 1,15cmx0,86cm em projeção laterolateral, em espaço intercostal entre 3ª e 4ª vértebra; somado à análise subjetiva de silhueta cardíaca com dimensões aumentadas (Figura 5).

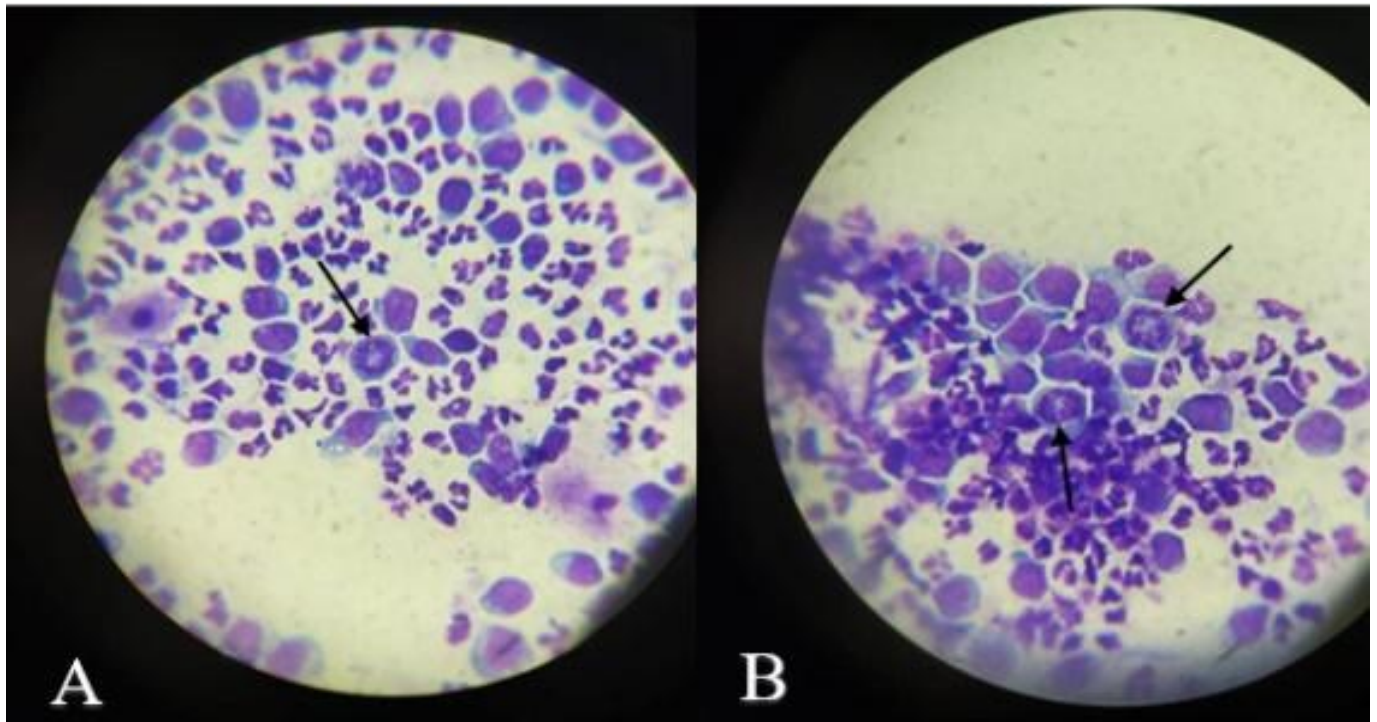


Figura 1. Citopatológico oriundo de técnica de *imprint* de pústulas localizadas na região abdominal ventral (A) e em região de coxins palmares (B) de um canino da raça Yorkshire Terrier. Na lâmina, observa-se proliferação de células redondas neoplásicas (linfócitos médios) com citoplasma escasso, basofílico; os linfócitos estão entremeados por neutrófilos e debris celulares. É possível observar mitoses aberrantes (setas).

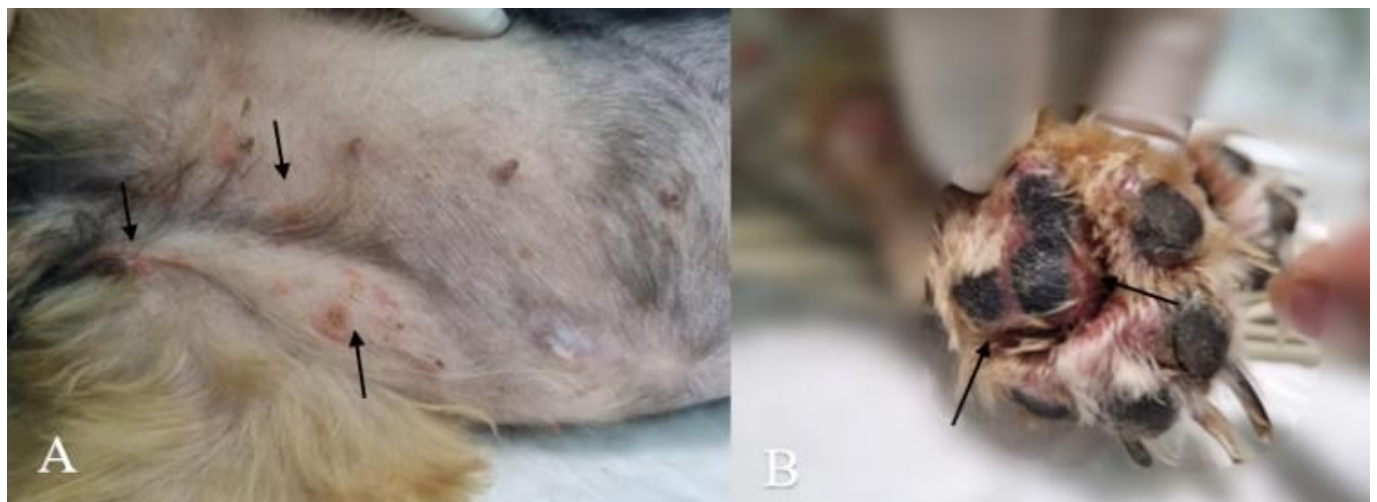


Figura 2. Presença de pústulas e feridas em (A) região de abdômen ventral e (B) coxim indicado por setas, em canino da raça Yorkshire terrier.



Figura 3. Presença de pústulas e feridas em região perilabial (A e B) indicadas por seta, em canino da raça Yorkshire Terrier.



Figura 4. Linfoma cutâneo epiteliotrópico com característica mucocutânea. (A) Despigmentação em região de focinho e lábio inferior (setas); (B) presença de lesões em região de língua (setas) em canino da raça Yorkshire Terrier.

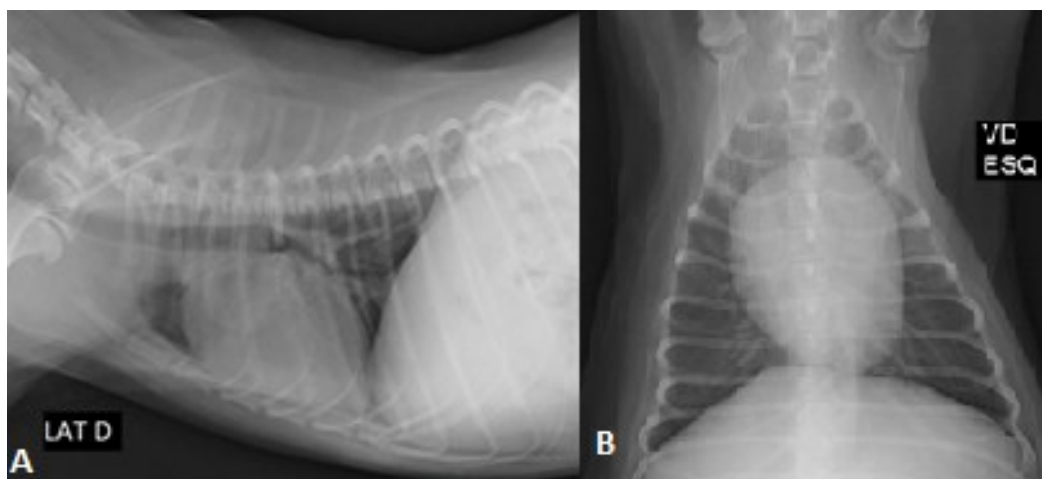


Figura 5. Radiografia do tórax na projeção latero-lateral (A) e na projeção ventro-dorsal (B) indicando campos pulmonares radioluscentes, com moderada opacificação intersticial não estruturada, moderado padrão bronquial e presença de discreto padrão intersticial estruturado (1,15cm x 0,86cm) em espaço intercostal entre 3ª e 4ª vértebras. A avaliação subjetiva da silhueta cardíaca indica dimensões aumentadas.

No exame histopatológico foi constatada epiderme com orto e paraqueratose multifocal moderada e acantose difusa acentuada. Camada basal com alguns focos de degeneração vacuolar e raros focos de agregados linfoides monomórficos, compostos por linfócitos intermediários atípicos. Lâmina própria com alguns focos de infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário, multifocal leve. Achados esses que sugerem dermatopatia hipertrófica, associada a infiltrado de linfócitos atípicos em camada basal, tratando-se de uma alteração pouco específica.

Por consequência do resultado inconclusivo do exame histopatológico, foi solicitada a realização do exame de imuno-histoquímica como complemento para conclusão diagnóstica, sendo confirmado o diagnóstico de linfoma cutâneo epiteliotrópico de imunofenótipo T/NK.

Como tratamento, o protocolo quimioterápico instituído foi a lomustina em dose mínima (60mg/m²), por via oral (VO), a cada 21 dias, associada à prednisolona (1,0mg/kg/VO), uma vez ao dia (SID) até novas recomendações, e ômega-3 (Ograx 500®) (uma cápsula, SID, uso contínuo). Nove dias após a quimioterapia o animal apresentou intensa e resistente hipertermia (40,6°C), sendo então direcionado para internamento em uma clínica particular. Durante a internação, foi realizado um hemograma no qual foi possível identificar uma intensa panleucopenia, com 200 leucócitos totais, não sendo possível a contagem diferencial. A fim de estabilizar o quadro, realizou-se duas aplicações de filgrastima (G-CSF) (Filgrastim®, 5µg/kg) por via subcutânea, enrofloxacina (5mg/kg), por via intravenosa (IV), duas vezes ao dia (BID) e metronidazol (15mg/kg/IV/BID), após 48 horas a paciente recebeu alta acompanhada.

Diante da intensa diminuição leucocitária após o uso do quimioterápico lomustina e a fragilidade do animal mediante à doença, os tutores optaram pela suspensão do uso deste fármaco permanentemente, sendo mantido o uso da prednisolona (inicialmente 2mg/kg/VO/SID, com desmame a cada sete dias, mantendo na dose de 0,5mg/kg/VO/SID, uso contínuo). Somado ao protocolo acima, foi acrescentado uso da mupirocina pomada a cada 24h nas lesões infeccionadas.

Por conta da progressão negativa da neoplasia, na qual a paciente evoluiu da apresentação de pústulas e lesões bem localizadas para nodulações generalizadas em toda extensão do corpo, e

prognóstico desfavorável do LCE, após quatro meses de tratamento paliativo, a paciente foi a óbito

3 | Discussão

O LCE é uma doença que se caracteriza pela proliferação clonal de linfócitos atípicos na pele e é considerado como uma forma rara do linfoma canino, representando somente 1% das neoplasias cutâneas em cães (Fontaine et al., 2009). No presente estudo, a patologia foi diagnosticada como linfoma cutâneo epiteliotrópico, tendo como maior característica as manifestações clínicas de caráter mucocutâneo e sobrevida de quatro meses após o diagnóstico. Neste caso, a enfermidade acometeu uma canina da raça Yorkshire Terrier, diferindo de Nelson e Couto (2015) que citam os animais de pequeno porte como os menos relatados dessa doença; assim como Chan et al. (2018), que descreveram as raças Golden Retriever, Cocker Spaniel, Buldogue, Boxer, Rottweiler, Poodle, Chow-chow e Beagle como as mais predispostas. Contudo, há concordância quando diz que não há uma predisposição por sexo bem estabelecida, porém há maior ocorrência em fêmeas do que em machos.

A idade do animal no momento do diagnóstico se enquadra na faixa etária de maior ocorrência dessa patologia, ou seja, em cães de meia-idade a idosos como descrito por Dettwiler et al. (2023) e Mazaro et al. (2023). A presença da dermatite crônica deve ser considerada um fator de risco, visto que Fontaine et al. (2009) citam que inflamações crônicas podem levar a ativação e proliferação crônica de linfócitos. Dessa forma, a pele cronicamente inflamada, seja pelo contato com antígenos do ambiente e/ou pelas anormalidades na função das células de Langherans, proliferam esses linfócitos ativados e podem dar origem ao linfoma cutâneo.

As manifestações clínicas são inespecíficas e podem mimetizar muitas dermatites (Nelson e Couto, 2015), sendo os lábios, gengivas, espelho nasal e pálpebras as regiões mais afetadas (Fontaine et al., 2009), bem como, a pele hirsuta e coxins, podendo ocorrer de forma individual ou simultânea no mesmo animal (Dettwiler et al., 2023). Assim, nas fases iniciais da doença torna-se difícil diferenciar a condição neoplásica de um quadro inflamatório linfocítico cutâneo.

A citologia é um exame de triagem que isoladamente não é capaz de concluir o diagnóstico de linfoma cutâneo devido às suas limitações, como

a incapacidade de identificar a expansão clonal, além da dificuldade de avaliação caso os linfócitos não estejam atípicos (Fontaine et al., 2009; Rook, 2019). No caso da paciente, observou-se a proliferação de células redondas neoplásicas (linfócitos médios) com citoplasma escasso e basofílico, linfócitos entremeados por neutrófilos e presença de mitose aberrante, necessitando de outros exames complementares para o diagnóstico definitivo.

O diagnóstico definitivo pode ser obtido com o exame histopatológico, sendo mais indicada a biópsia de lesões não contaminadas e não ulceradas, placas ou nódulos intactos. Porém, a avaliação histopatológica, em alguns casos, pode ser inconclusiva, sugerindo como diferencial as desordens histiocíticas, que devem ser caracterizadas com auxílio da técnica de imuno-histoquímica (Fontaine et al., 2009), tal como ocorreu no presente relato, uma vez que os achados descritos na histopatologia sugeriram uma alteração pouco específica, fazendo-se necessária a imuno-histoquímica para definição diagnóstica.

Segundo Daleck e De Nardi (2016), dados clínicos e exames adicionais como hemograma, radiografias e ultrassonografias são importantes para determinar extensão e estágio da doença. Nelson e Couto (2015) descreve que a leucocitose pode estar presente e estar relacionada com processos imunomediados e infecções secundárias, no entanto, não houve essas alterações no hemograma neste caso.

A lomustina é um quimioterápico amplamente empregado nessa enfermidade e costuma ter boa resposta na redução dos sinais clínicos, com cerca de 84% na taxa de resposta (Risbon et al., 2006; Laprais e Olivry, 2017). Diante disso, essa foi a droga escolhida no protocolo quimioterápico no caso em questão, cuja dose utilizada foi a de 60mg/m², como indicado por Daleck e De Nardi (2016). Houve a adição da prednisolona no protocolo da paciente, uma vez que a prednisolona é um glicocorticoide que apresenta atividade antitumoral contra o linfoma, favorecendo a melhora clínica, bem como, o alívio paliativo. Segundo De Lorimier (2006), os linfócitos normais e neoplásicos são sensíveis a esse corticoide, resultando em apoptose decorrente de sua ligação a receptores nucleares, o que justifica o fato da boa resposta observada a este fármaco pela paciente.

Daleck e de Nardi (2016) também preconizam que os ácidos graxos docosahexaenoicos (DHA) e o eicosapentaenoico (EPA), presentes no ômega-3,

devem fazer parte da dieta de animais com neoplasias, auxiliando para a normalização de algumas alterações metabólicas comuns na síndrome de caquexia observada nos pacientes oncológicos. Após a primeira dose do quimioterápico, a paciente teve um quadro de neutropenia e leucopenia sintomática, efeitos adversos que corroboram os descritos por Kristal et al. (2004) e Risbon et al. (2006).

Apesar de Chan et al. (2018) observarem em um estudo com 148 animais que a média de tempo desde o diagnóstico até a morte do animal era maior nas manifestações mucocutâneas (491 dias) em relação à manifestação cutânea (130 dias), o prognóstico da paciente continuou reservado/desfavorável, pois, como descrito na literatura, o curso da doença costuma ser muito agressivo e de difícil controle.

Com o objetivo de potencializar a remissão e/ou fornecer maior longevidade aos pacientes oncológicos, novos trabalhos apontam potencial promissor no uso do oclacitinib para o controle do LCE. A medicação comumente comercializada para controle do prurido alérgico nos cães apresentou resultados favoráveis em trabalhos *in vitro*, demonstrando potencial em esgotar as células T CD4⁺ e CD8⁺, levando a apoptose e possível citorredução (Aslan et al., 2021). Yancey et al. (2010) também descreveram o fosfato de toceranib (TOC) como potencial fármaco para monoterapia de linfomas, uma vez que, em alguns grupos, tem alta biodisponibilidade e geralmente é bem tolerado. Este age como um inibidor da tirosina quinase, que tem como alvo o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) (Bernabe et al., 2013). Contudo, apesar de existirem estudos que descreveram uma ação satisfatória do TOC, ainda há necessidade de mais estudos para que seja comprovada a sua eficácia.

4 | Conclusão

O caso apresentado evidencia a complexidade do diagnóstico e manejo do LCE, destacando a importância do exame histopatológico e, quando necessário, da imuno-histoquímica para a confirmação diagnóstica. A evolução clínica do paciente, associada aos achados laboratoriais e histológicos, reforça o caráter agressivo da neoplasia e a necessidade de condutas terapêuticas individualizadas. A atuação integrada da equipe

multidisciplinar foi essencial para a definição do prognóstico e das medidas paliativas adotadas, com foco na manutenção da qualidade de vida. Este relato contribui para a compreensão prática dos desafios enfrentados na condução de casos semelhantes e evidencia a relevância do diagnóstico precoce e da abordagem centrada no paciente oncológico.

5 | Declaração de Conflito de Interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

6 | Referências

- Aslan, J.; Shipstone, M.A.; Sullivan, L.M. Treatment of canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma with oclacitinib: a case report. **Veterinary Dermatology**, 32(4): 398, 2021.
- Bernabe, L.F. et al. Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. **BMC Veterinary**, 9(190): 1-10, 2013.
- Chan, C.M.; Frimberger, A.E.; Moore, A.S. Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 148 cases (2003-2015). **Veterinary Dermatology**, 29(2): 154-159, 2018.
- Daleck, C.R.; De Nardi, A.B. **Oncologia em cães e gatos**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 766p.
- De Lorimier, L. P. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. **Veterinary Clinics - Small animal practice**, 36(1): 213-228, 2006.
- Dettwiler, M. et al. Prognostic clinical and histopathological features of canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma. **Veterinary Pathology**, 60(2): 162-171, 2023.
- Fontaine, J. et al. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, 7(1): 1-14, 2009.
- Kristal, O. et al. Hepatotoxicity associated with CCNU (Lomustine) chemotherapy in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 18(1): 75-80, 2004.
- Laprais, A.; Olivry, T. Is CCNU (lomustine) valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs? A critically appraised topic. **BioMed Central Veterinary Research**, 13(1): 61, 2017.
- Mazaro, R.D. et al. Epidemiological, anatomopathological, and immunophenotypical aspects of cutaneous lymphomas in dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 43(07124): 1-16, 2023.
- Miller, W.H.; Griffin, C.E.; Campbell, K. Tumors of lymphoid Origem. In: **Muller and Kirk's small animal dermatology**. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2013. p. 810-840.
- Nelson, R.W.; Couto, G.C. **Medicina interna de pequenos animais**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 1512p.
- Risbon, R.E. et al. Response of Canine Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma to Lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 dogs (1999-2004). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 20(6): 1389-1397, 2006.
- Rook, K.A. Canine and feline cutaneous epitheliotropic lymphoma and cutaneous lymphocytosis. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 49(1): 67-81, 2019.
- Souza, T.M. et al. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. **Ciência Rural**, 36(2): 555-560, 2006.
- Valli, V.E.O. et al. Classification of canine malignant lymphomas according to the World Health Organization criteria. **Veterinary Pathology**, 48(1): 198-211, 2011.
- Valli, V.E.O. et al. **Pathology of domestic animals**. 6th ed. St. Louis: Elsevier, 2016. p.102-268.
- Yancey, M.F. et al. Distribution, metabolism, and excretion of toceranib phosphate (Palladia, SU11654), a novel tyrosine kinase inhibitor, in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 33: 154-161, 2010.