

## LINFOMA INTRAVASCULAR DE CÉLULAS T EM CÃO

Letícia Batelli de Oliveira<sup>1</sup>  
Juliano Nóbrega<sup>2</sup>  
Renee Laufer-Amorim<sup>2</sup>  
Fabiano José Ferreira de Sant'Ana<sup>3</sup>  
Janildo Ludolf Reis Junior<sup>4</sup>

### RESUMO

Linfoma intravascular (LI) é uma desordem linfoproliferativa rara caracterizada por proliferação intravascular de linfócitos neoplásicos com nenhum ou mínimo envolvimento do parênquima. O sistema nervoso central e a pele são os tecidos mais comumente afetados. O LI de células B é mais frequentemente relatado em comparação com os de origem T. Este trabalho descreve os achados anatomopatológicos e imuno-histoquímicos de um cão com linfoma intravascular de células T em múltiplos órgãos, incluindo encéfalo, fígado, adrenais, rins e estômago.

**Palavras-chave:** neuropatologia, doenças de cães, linfoma intravascular, SNC.

## INTRAVASCULAR T-CELL LYMPHOMA IN DOG

### ABSTRACT

Intravascular lymphoma (IL) is a rare lymphoproliferative disorder characterized by intravascular proliferation of neoplastic lymphoid cells with minimal or no involvement of organs parenchyma. The central nervous system and skin are the most commonly affected tissues. B-cell IL is more frequently reported when compared with T-cell IL. This report describes the immunohistochemistry and anatomic pathology findings of a dog with intravascular T-cell lymphoma in multiple organs, including brain, liver, adrenal glands, kidneys, and stomach.

**Keywords:** neuropathology, diseases of dogs, intravascular lymphoma, CNS.

## LINFOMA INTRAVASCULAR DE CÉLULAS T EN PERRO

### RESUMEN

El Linfoma Intravascular (LI) es un desorden linfoproliferativo raro caracterizado por la proliferación intravascular de linfocitos neoplásicos con ninguna o mínima afectación del parénquima. El sistema nervioso central y la piel son los tejidos más comúnmente afectados. Los LI de células B han sido reportados más frecuentemente que los de origen T. Este trabajo describe los hallazgos anatomopatológicos e imuno-histoquímicos de un perro con LI de células T en múltiples órganos, incluyendo encéfalo, hígado, adrenales, riñones y estómago.

**Palabras clave:** neuropatología, enfermedades de perros, linfoma intravascular, SNC.

<sup>1</sup> Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Botucatu.

<sup>3</sup> Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília. Contato principal para correspondência.

<sup>4</sup> Professor Dr. Patologia Veterinária da Universidade Federal de Juiz de Fora

## INTRODUÇÃO

O linfoma intravascular (LI), também conhecido como linfoma angiotrópico ou angioendoteliomatose maligna, é uma desordem linfoproliferativa rara caracterizada por proliferação intravascular de linfócitos neoplásicos com nenhum ou mínimo envolvimento do parênquima (1,2). O termo angioendoteliomatose foi usado inicialmente porque se acreditava que a origem das células neoplásicas era endotelial (3). Estudos têm mostrado que essas células na verdade são de origem linfoide (4). Esta neoplasia é bem descrita em humanos, porém possui relatos escassos em cães (5).

Os achados secundários mais comuns do LI são trombose, hemorragia e infarto (1,6). Os tecidos mais afetados com LI são o sistema nervoso central (SNC) e a pele (2). Os pulmões, fígado, olhos, rins, adrenais, linfonodos, medula óssea e baço são menos frequentemente acometidos (6-10). Não há sinais clínicos específicos do LI até vasos sanguíneos de múltiplos órgãos serem afetados. Em humanos, há raros casos onde somente o SNC foi afetado (11).

Apesar das células neoplásicas ficarem no lúmen dos vasos sanguíneos, o esfregaço sanguíneo não é capaz de detectar células neoplásicas, sendo necessário o exame histopatológico para diagnóstico do LI (5,12).

Histologicamente, o lúmen dos vasos linfáticos, seios e vasos sanguíneos estão ocluídos por linfócitos neoplásicos e estes estão limitados ao espaço intravascular (2). O subendotélio pode apresentar invasão neoplásica. Linfomas de células B são mais descritos que linfomas da linhagem T (10).

O presente relato descreve os achados anatomopatológicos de um raro caso de linfoma intravascular de linfócitos T em um cão, afetando múltiplos órgãos como rim, adrenal, encéfalo, fígado e estômago.

## RELATO DE CASO

Um cão macho, de 12 anos de idade, Cocker Spaniel, foi encaminhado para necropsia com histórico de hiporexia, emaciação, prostração e letargia por três meses. Além disso, o animal apresentava-se mais agressivo quando o proprietário fazia alimentação forçada. No exame radiográfico observaram-se áreas multifocais, irregulares e radiodensas no estômago. O animal foi submetido à laparotomia exploratória visto que se suspeitou de corpo estranho gastrointestinal. Nenhum corpo estranho foi encontrado e o animal teve parada cardiorrespiratória, morrendo durante a cirurgia. Os exames bioquímicos revelaram enzimas hepáticas altas (AST, ALT, bilirrubina), baixa albumina e hipercalemia.

Macroscopicamente, as leptomeninges do encéfalo estavam congestionadas com múltiplas sufusões (Fig. 1A). Todo o fígado apresentava evidência do padrão lobular. Os rins estavam pálidos e com múltiplas áreas de hemorragia na junção corticomedular. Amostras de vários órgãos (fígado, encéfalo, coração pulmão, adrenais, estômago, rim, baço, linfonodos e bexiga) foram coletadas e fixadas em solução de formalina tamponada a 10% para processamento histológico de rotina (feitos blocos de parafina e corados com coloração de hematoxilina e eosina).

A imuno-histoquímica (IHQ) foi realizada utilizando o sistema de polímero e diaminobenzidina (DAB) como cromógeno. A recuperação de antígenos foi feita por calor com tampão citrato Pascal (Dako) em panela de pressão. Para bloquear a atividade da peroxidase endógena, as lâminas foram incubadas numa solução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3%) em álcool metílico. Os reagentes foram aplicados manualmente, com uma incubação de uma hora para os anticorpos monoclonais primários e anticorpo secundário. O cromógeno de DAB foi aplicado por cinco minutos. O painel de anticorpos de IHQ está descrito na Tabela 1. Os

cortes de IHQ foram contrastados com hematoxilina de Harris. Os controles positivos consistiram de IHQ para linfonodos normais de cão. Para controles negativos, os anticorpos primários foram substituídos por PBS.

Tabela 1. Painel imuno-histoquímico realizado em um caso canino de linfoma intravascular de células T.

Anticorpo primário	Marca	Diluição	Método de recuperação	Período de incubação	Anticorpo secundário
CD3	Dako	1:500	Citrato Pascal	ON	Envison
CD79a	Dako	1:50	Citrato Pascal	ON	Envison

Microscopicamente, o lúmen dos vasos sanguíneos das leptomeninges e dos lobos temporal e occipital estavam expandidos por numerosas células neoplásicas arredondadas com bordos distintos e citoplasma basofílico escasso (Fig. 1B). O núcleo era redondo com cromatina grosseiramente pontilhada e com um ou dois nucléolos evidentes (Fig. 1C). Notou-se anisocitose e anisocariose moderadas e seis figuras de mitose em dez campos de maior aumento (400x). Multifocalmente, os vasos sanguíneos estavam parcialmente ocluídos por trombos de fibrina que eram compostos por material brilhante eosinofílico, homogêneo com debris celulares. A mesma proliferação neoplásica foi observada nos vasos do fígado, rins (Fig. 1C), adrenais e estômago. Não foi encontrada uma massa que envolvia o parênquima em nenhum dos tecidos avaliados. Na imuno-histoquímica (IHQ), as células neoplásicas foram fortemente positivas para anticorpos anti-CD3 (Fig. 1D) e negativas para os anti-CD79. A positividade do anti-CD3 para linfócitos neoplásicos foi limitada aos espaços intravasculares.

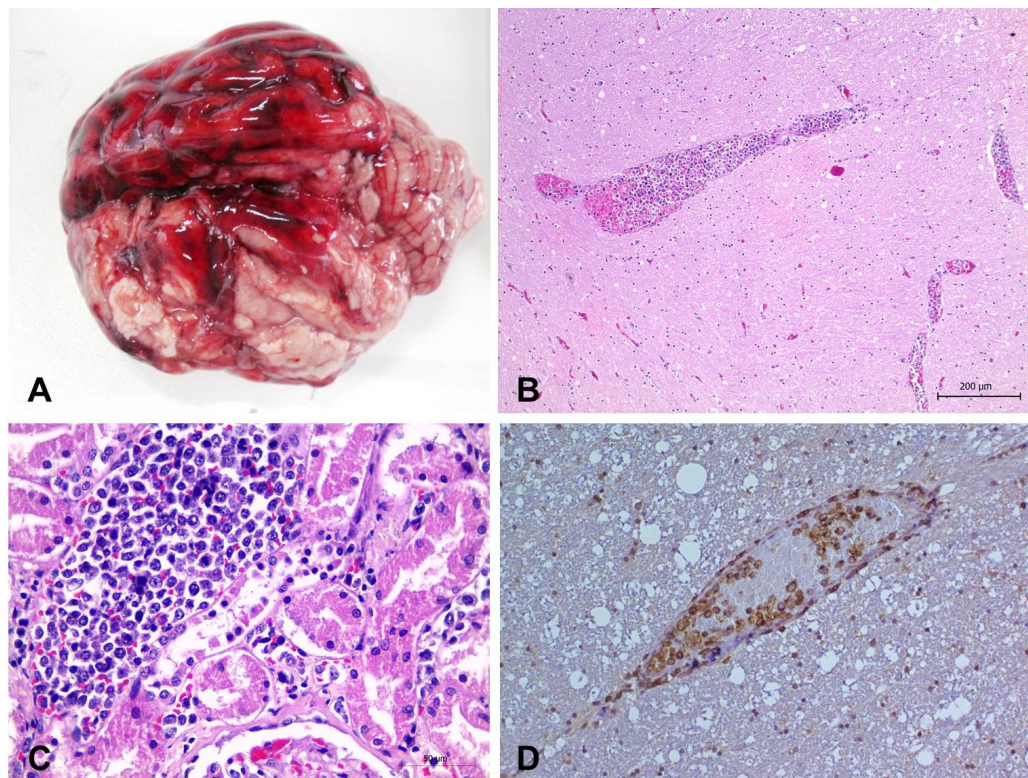


Figure 1. Intravascular T-cell lymphoma in a dog. **A.** Brain leptomeninges presents congestion and extensive areas of hemorrhages. **B.** Brain, thalamus. The blood vessels lumen are expanded by numerous neoplastic round cells (HE). **C.** Kidney. Detail of the cortical zone showing the neoplastic intravascular proliferation of round cells (HE). **D.** Brain, thalamus. Intravascular neoplastic cells are strongly positive to anti-CD3 antibody (IHC).

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O principal achado microscópico observado no SNC no presente relato pode estar relacionado com os sinais neurológicos do animal. Em outros relatos de LI, ataxia de medula espinhal, paralisia posterior, andar em círculo, convulsões, doença vestibular, incoordenação e tetraplegia espástica já foram descritas (1,13,14). Há um relato de LI com manifestação incomum de efusão bicavitária com dispneia e distensão abdominal (5). A neoplasia é descrita com maior frequência em adultos ou idosos, tanto em humanos como em cães (2), como observado no presente relato.

Os achados macroscópicos do LI incluem hemorragia em alguns órgãos (1,14), como observado no presente relato. Os achados microscópicos do cão deste relato são típicos de LI. As mesmas alterações histológicas afetando múltiplos órgãos têm sido descritas, onde o SNC e a pele são os locais mais comumente afetados em humanos (6,9) e em cães (5,14). No presente relato, além do SNC, especialmente no tálamo, a neoplasia atingia o fígado, estômago, rins e adrenais. Estes órgãos já foram anteriormente descritos (7-10), porém não há relatos de acometimento do estômago. A pele não foi coletada para avaliação histopatológica porque a necropsia era estética. Não há estudos que determinam o local de origem dos linfócitos neoplásicos. Alguns autores sugerem que estas células neoplásicas se limitam ao espaço intravascular porque elas expressam moléculas para aderirem ao endotélio vascular, como o CD44 e hialuronano, mas não possuem as moléculas para diapedese, como ICAM-1 e  $\beta_1$ -integrina (15). Alterações circulatórias secundárias, como trombose e infarto, são achados comuns nos casos de LI (1), como detectado no presente relato.

LI de linfócitos B são mais descritos do que os de linfócitos T em cães. Baseado nos achados imuno-histoquímicos, o presente caso é de linfócitos T. Poucos casos de LI com esta linhagem celular tem sido descritas em cão (5,14). LI pode ser incluído como diagnóstico diferencial de encefalopatias em cães.

## REFERÊNCIAS

1. Steinberg H. Multisystem angiotropic lymphoma (malignant angioendotheliomatosis) involving the humerus in a dog. *J Vet Diagn Invest.* 1996;8:502-5.
2. Vieren M, Sciot R, Robberech W. Intravascular lymphomatosis of the brain: a diagnostic problem. *Clin Neurol Neurosurg.* 1999;101:33-6.
3. Fulling KH, Gersell DJ. Neoplastic angioendotheliomatosis: histologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings in two cases. *Cancer.* 1983;51:1107-18.
4. Sheibani K, Battifora H, Winberg CD, Burke JS, Ben-Ezra J, Ellinger GM, et al. Further evidence that "malignant angioendotheliomatosis is an angiotropic large-cell lymphoma. *New Engl J Med.* 1986;34:943-8.
5. Ridge L, Swinney G. Angiotropic intravascular lymphosarcoma presenting as bicavity effusion in a dog. *Aust Vet J.* 2004;82:616-8.
6. Bush WW, Throop JL, Mcmanus PM, Kapatkin AM, Vite CH, Van Winkle TJ. Intravascular lymphoma involving the central and peripheral nervous systems in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2003;39:90-6.
7. Drobacheff C, Blanc D, Zultak M, Humbert P, Carbillet JP, Dupond JL, et al. Malignant angioendotheliomatosis reclassification as an angiotropic lymphoma. *Int J Dermatol.* 1989;28:454-6.

8. Molina A, Lombard C, Donlon T, Bangs C, Dorfman RF. Immunohistochemical and cytogenetic studies indicate that malignant angioendotheliomatosis is a primary intravascular (Angiotropic) lymphoma. *Cancer*. 1990;66:474-9.
9. DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ, Boiknott JK, Mann RB. Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1994;12:2573-9.
10. Chapin JE, Davis LE, Kornfeld M, Mandler RN. Neurological manifestations of intravascular lymphomatosis. *Acta Neurol Scand*. 1995;91:494-9.
11. Sips GJ, Amory CF, Delman BN, Kleinman GM, Lipsey LR, Tuhim S. Intravascular lymphomatosis of the brain in a patient with myelodysplastic syndrome. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:288-92.
12. Cobcroft R. Images in haematology: Diagnosis of angiotropic large B-cell lymphoma from a peripheral blood film. *Br J Haematol*. 1999;104:429.
13. McDonough SP, Van Winkle TJ, Valentine BA, Van Gessel YA, Summers BA. Clinicopathological and immunophenotypical features of canine intravascular lymphoma (malignant angioendotheliomatosis). *J Comp Pathol*. 2002;126:277-8.
14. Machado GF, Castro MB, Melo GD, Ferreira WL, Aylon EG, Alessi AC. Intravascular lymphomatosis in the central nervous system of dogs: immunohistochemical investigation in two cases. *Braz J Vet Pathol*. 2011;4:47-51.
15. Nakamichi N, Fukuhara S, Aozasa K, Morii E. NK-cell intravascular lymphomatosis – a mini-review. *Eur J Haematol*. 2008;81:1-7.

**Recebido em: 12/09/2015**

**Aceito em: 14/10/2015**