

Linfoma mediastinal em gato com vírus da leucemia felina

Mediastinal Lymphoma in a Cat with Feline Leukemia Virus

Luana Baptista de Azevedo¹, Bruna Bertin Fenner¹, Suélen Dalegrave², Camilla Federizzi Vedana³,
Leticia Ângela Tomazzoni Toigo¹, Natali Gabriela Gauer¹ & Eduardo Conceição de Oliveira¹

ABSTRACT

Background: Mediastinal lymphoma occurs at a high incidence in cats positive for feline leukemia virus (FeLV). It is a malignant lymphocytic neoplasm that may trigger clinical signs such as dyspnea, apathy, regurgitation, and weight loss. The objective of this work is to report a case of mediastinal lymphoma associated with FeLV in a cat, and describe the clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic aspects that can help the diagnosis and treatment of this disease.

Case: A 3-year-old male neutered cat weighing 4.6 kg, positive for FeLV, and with a history of dyspnea and hyporexia was referred to a private veterinary clinic in the city of Caxias do Sul, RS, Brazil. The only alteration found at the clinical examination was a muffled sound during lung auscultation. Radiographs of the thorax revealed the presence of pleural effusion; after drainage of the fluid, a mass located in the mediastinal area became radiographically observable. An analysis of the effusion fluid showed high cellularity characterized by a markedly pleomorphic population of individual round cells consistent with lymphocytes. Small lymphocytes with a high nucleus:cytoplasm ratio, round nucleus, condensed chromatin, and inconspicuous nucleoli were observed, along with medium and large lymphocytes. The medium and large lymphocytes were characterized by a variably increased nucleus:cytoplasm ratio and a scant to moderate cytoplasm exhibiting moderate to intense basophilia and, occasionally, vacuoles. The nuclei were round, indented, or irregular; most of them were located eccentrically and contained coarse to finely granular chromatin. Nucleoli varied from single to multiple, round to angular, and central to peripheral and prominent. Macronucleoli and marked anisonucleosis were also observed, as well as binucleated cells and rare multinucleated cells. The conclusion was that it was a case of neoplastic effusion caused by a lymphoma. After an appointment with an oncologist, a chemotherapy protocol was established. The treatment of choice was CHOP, a combination of cyclophosphamide (20 mg/kg orally), doxorubicin (1 mg/kg intravenously), vincristine (0.5 mg/m² intravenously), and prednisolone with a regressive dose starting at 2 mg/kg. The patient underwent 4 rounds of chemotherapy, and received a maintenance treatment thereafter. The patient's condition remained stable for 390 days without relevant clinical or hematological alterations.

Discussion: The diagnosis of mediastinal lymphoma was established by associating clinical findings, laboratory exams, and radiographic findings. Exams of utmost importance to reach this diagnosis were the thoracic radiography, which revealed the presence of a mass in the thorax, and the cytopathological analysis of the effusion fluid, as round cell neoplasms are easily dissociated. Young cats are the group most affected by FeLV, and mediastinal lymphoma is considered the most prevalent type of lymphoma in this species. The most common clinical sign is dyspnea; however, other signs such as apathy, weight loss, regurgitation (due to pressure on the esophagus), and Horner's syndrome (owing to pressure on the thoracic sympathetic innervation) may also occur. This disease is treated with chemotherapy, with CHOP frequently used as the chemotherapeutic protocol. The good therapeutic response for a longer time than the average estimated by studies on the prognostic of this disease indicates that a correct diagnosis along with an assertive approach and the cooperation of the tutor are essential in cases of mediastinal lymphoma.

Keywords: cat, neoplasm, virus, mediastinum, effusion.

Descritores: gato, neoplasia, vírus, mediastino, efusão.

DOI: 10.22456/1679-9216.119979

Received: 12 December 2021

Accepted: 30 March 2022

Published: 18 April 2022

¹Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brazil. ²Clínica Veterinária da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Toledo, PR, Brazil. ³Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPeL), Pelotas, RS. CORRESPONDENCE: L.B. Azevedo [luanab_azevedo@hotmail.com]. Rua Bento Gonçalves n. 1350. CEP 95020-412 Caxias do Sul, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

O vírus da FeLV é um retrovírus pertencente à família Retroviridae, subfamília Orthoretrovirinae, gênero Gammaretrovirus, responsável por infecções, desenvolvimento tumoral e também por disfunções imunológicas em gatos domésticos [1]. Este está entre as causas mais comuns de enfermidades infecciosas nos gatos do mundo todo. Um estudo global sobre a prevalência dessas 2 doenças, que abrangeu um período de 9 anos e quase 3 milhões de animais testados mostrou uma prevalência de 4 a 14% para FeLV e de 5 a 14% para FIV, sendo a região Norte Americana a menos afetada e Oriente Médio e África as mais afetadas [9]. A principal fonte de infecção é o contato prolongado com saliva e secreções nasais de um gato infectado, sendo então a transmissão transplacentária, via lactacional e via venérea menos importante que o contato casual. A infecção é mais comum em gatos machos, com idade entre 1 e 6 anos e de vida livre [8].

A formação de neoplasias relacionadas a FeLV se dá devido a inserção do material genético do retrovírus no genoma do hospedeiro em regiões próximas a oncogenes celular, alterando o crescimento celular e levando a mutações genéticas somáticas que propiciam a clonagem de células anômalas onde há integração do genoma viral [1,6].

Esse relato visa apresentar, um caso de linfoma mediastinal em um felino positivo para o vírus da leucemia felina, a fim de contribuir com informações para a conduta clínica a partir de aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos no linfoma mediastinal relacionado ao FeLV.

CASO

Um felino, macho, castrado, de 3 anos de idade, pesando 4,6 kg com histórico de teste positivo para vírus da leucemia felina (FeLV), foi atendido em uma clínica veterinária particular no Município de Caxias do Sul, RS. A queixa apresentada pela tutora era de leve dispneia e hiporexia. A única alteração presente no exame clínico foi em ausculta respiratória e cardíaca, que se apresentava abafada.

O felino foi submetido a estudo radiográfico de tórax, no qual foi visualizada imagem compatível com efusão pleural (Figura 1A). Se prosseguiu com a toracocentese, na qual, foi drenado um volume de 120 mL de efusão pleural, que foi encaminhada para análise citológica. Após a drenagem, a radiografia de

tórax foi repetida e nela se visualizou massa em região de mediastino (Figura 1B).

No hemograma, apresentou neutrófilos hipersegmentados e linfócitos reativos. Nos exames bioquímicos, avaliou-se glicose, creatinina, ureia, proteínas totais e frações, alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA), onde se constatou, elevação da ureia estando em 126 mg/dL (20 - 65 mg/dL).

A análise citológica da efusão pleural revelou, elevada celularidade caracterizada por marcada população pleomórfica de células redondas, individualizadas, morfológicamente consistentes com linfócitos (Figura 2). Foram observados linfócitos pequenos, apresentando alta relação núcleo: citoplasma, núcleo redondo, com a cromatina condensada e nucléolos inconspícuos, assim como linfócitos médios e grandes. Os linfócitos médios a grandes caracterizam-se por variável aumento na relação núcleo: citoplasma, citoplasma escasso a moderado, com basofilia moderada a intensa e, por vezes, vacúolos. Os núcleos são redondos a identados a irregulares, em sua maioria de localização excêntrica,

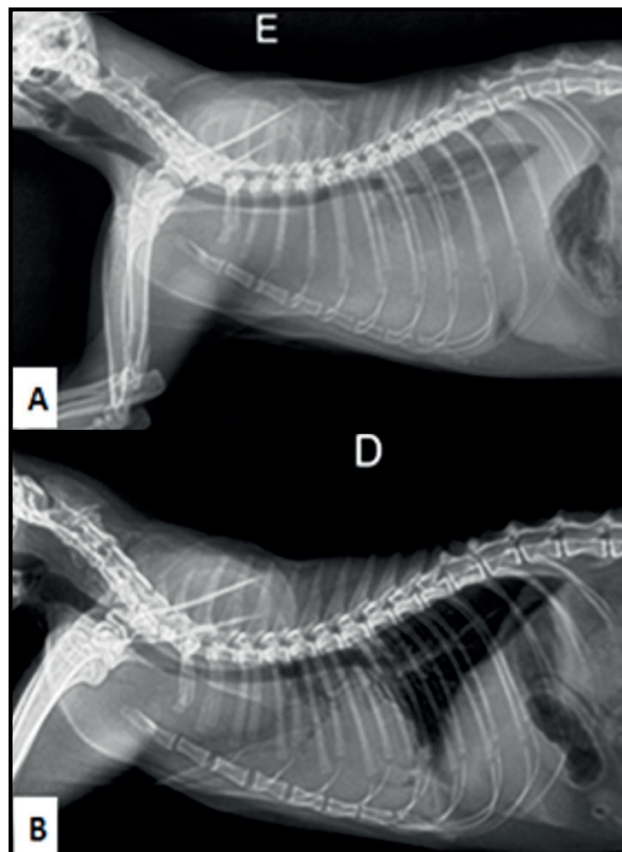


Figura 1. Estudo radiográfico de tórax de um gato. A- Projeção latero-lateral esquerda, presença de efusão pleural e a traqueia está deslocada dorsalmente. B- Projeção latero-lateral direita após drenagem de efusão pleural, formação no mediastino cranioventral (seta). A traqueia está deslocada dorsalmente.

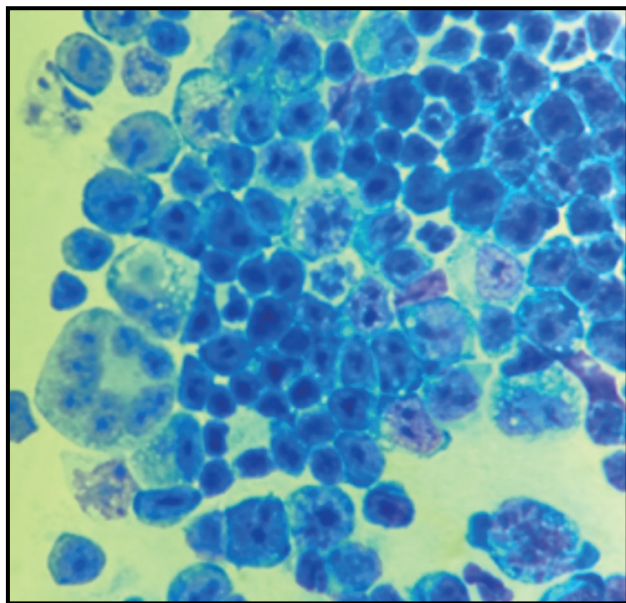


Figura 2. Análise citológica de efusão pleural de um gato, marcada população pleomórfica de células redondas, individualizadas, morfologicamente consistentes com linfócitos.

com cromatina grosseira a finamente granular. Os nucléolos variam de únicos a múltiplos, redondos a angulares, centrais a periféricos e proeminentes. Macronúcleolos e marcada anisonucleólise também foram observados. Células binucleadas e raras células multinucleadas. Concluindo que se tratava de efusão neoplásica por linfoma.

No mesmo dia do atendimento clínico geral, o paciente passou por avaliação oncológica com profissional especializado. Com base nos resultados dos exames e da avaliação clínica foi iniciado protocolo quimioterápico. O protocolo escolhido foi o de ciclofosfamida¹ [Genuxal[®] - 20 mg/kg via oral (VO)], doxorubicina² [Docks[®] - 1 mg/kg via intravenosa (IV)], vincristina³ [Tecnocris[®] - 0,5 mg/m², IV] e prednisolona⁴ [Alcort[®] - dose regressiva iniciando com 2 mg/kg (CHOP)]. Após a primeira sessão de quimioterapia o felino voltou a se alimentar normalmente e não apresentou reações colaterais.

O paciente seguiu em acompanhamento, com avaliações clínicas e hematológicas pré-quimioterápicas durante todos os ciclos do protocolo. No decorrer dos 4 ciclos, em apenas 2 momentos foram encontradas alterações hematológicas, uma na última semana do primeiro ciclo e a outra na terceira semana do segundo ciclo. As alterações encontradas foram de leucopenia por neutropenia e linfopenia. Devido às alterações presentes nos exames e após a avaliação clínica do paciente foi optado por não realizar a quimioterapia,

monitorar o quadro clínico e repetir o hemograma em 7 dias. Em ambos os momentos, os exames foram repetidos e houve melhora. Após a finalização dos 4 ciclos do protocolo CHOP, o paciente seguiu em tratamento de manutenção, com administração de vincristina³ [Tecnocris[®] - 0,5 mg/m², IV a cada 15 dias]. Durante um período de mais de 340 dias, não apresentou sinais clínicos e nem alterações hematológicas significativas.

DISCUSSÃO

A transmissão do FeLV ocorre através do contato próximo entre os gatos, podendo ocorrer verticalmente, sendo das mães para os filhotes ou horizontalmente, que seria por contato direto [9]. O paciente relatado acima não possuía histórico de contato com outros felinos, presumindo-se que o contágio tenha ocorrido verticalmente.

O FeLV é classificado em subgrupos que são identificados de acordo com diferenças de gene e pela utilização de diferentes receptores para entrada na célula hospedeira [5]. Apenas o FeLV-A é transmitido entre os gatos, os outros subgrupos desenvolvem-se em gatos já infectados pelo subgrupo A através de mutações e recombinações entre este subgrupo e sequências retrovirais celulares ou endógenas que estão contidas no DNA normal do felino. O FeLV-B foi associado a neoplasias malignas e desordens mieloproliferativas, enquanto o FeLV-C foi associado ao desenvolvimento de hipoplasia eritroide severa e consequente anemia arregenerativa [2,7,12], já o FeLV-T tem intenso tropismo por linfócitos T, levando a um imunocomprometimento severo [10]. Devido ao desenvolvimento de uma neoplasia, pressupõe-se que o subtipo do FeLV neste felino seja o FeLV-B.

O linfoma mediastinal está frequentemente relacionado à infecção pelo FeLV. Observa-se, em gatos com menos de 3 anos de idade e já foi considerado a forma mais prevalente de linfoma na espécie [5].

Um estudo brasileiro correlacionou a FeLV e o desenvolvimento de linfomas, onde 53 gatos com linfoma foram avaliados e deles 56,6% foram imunopositivos para FeLV, sendo os linfomas multicêntricos e mediastinais os mais comuns [3]. O sinal clínico mais comum é a dispneia, porém, pode ocorrer regurgitação em consequência da pressão exercida sobre o esôfago ou Síndrome de Horner devido à pressão sobre a inervação simpática no tórax [7]. O único sinal clínico específico nesse caso foi a dispneia, que associada

ao histórico clínico do paciente levou a suspeita de linfoma mediastinal.

Para o diagnóstico definitivo, além da visualização da massa em tórax determinada pela radiografia torácica. A análise citológica da efusão foi de extrema importância, uma vez que neoplasias de células redondas esfoliam facilmente. Em efusões associadas a linfoma, a predominância de células são linfócitos imaturos, de tamanho médio a grande, com nucléolos proeminentes e número variável de mitoses, as efusões decorrentes de linfoma mediastínico são frequentemente de fenótipo T e devido a isso tem núcleos indentados e formas nucleares mais irregulares [11].

O protocolo quimioterápico de escolha para o tratamento foi o CHOP, ao qual o paciente teve uma boa resposta, sem efeitos colaterais que pudessem prejudicar o transcorrer do tratamento. Quando comparado os protocolos quimioterápicos COP e Madison-Winsconsin (protocolo baseado no CHOP), em um estudo no Reino Unido, onde 38 gatos foram avaliados quanto à resposta ao tratamento e tempo de sobrevivência, não foram observadas diferenças significativas entre ambos. Nesse mesmo estudo, a sobrevivência

média foi de 373 dias [4]. Um dos efeitos colaterais no paciente foi a ocorrência de alterações hematológicas na linhagem leucocitária (leucopenia por neutropenia e linfopenia), sendo a possível causa a administração de Ciclofosfamida, que tem entre os seus efeitos colaterais leucopenia, êmese, diarreia e anorexia [13]. O gato foi monitorado durante os 340 dias de tratamento e não apresentou alterações clínicas preocupantes (exames físicos e laboratoriais foram realizados para acompanhar a evolução do quadro clínico).

A obtenção de um diagnóstico preciso e rápido com o uso de exames complementares adequados contribuiu para uma evolução clínica positiva, baseada em um protocolo terapêutico eficaz e, principalmente, propiciou uma boa qualidade de vida ao paciente.

MANUFACTURERS

¹Baxter Hospitalar Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

²Acoord Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

³Libbs Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁴CEPAV Centro de Patologia Clínica Veterinária. São Paulo, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Abdollahi-Pirbazani M., Jamshidi S., Nassiri S.M. & Zamani-Ahmadm Mahmudi M. 2019.** Comparative measurement of FeLV load in hemolymphatic tissues of cats with hematologic cytopenias. *BMC Veterinary Research*. 15(1): 460. DOI:10.1186/s12917-019-2208-y
- 2 Cristo T.G. 2018.** Caracterização Anatomopatológica de Linfoma e Leucemia em Felinos Domésticos e a Correlação com o Vírus da Leucemia Felina (FeLV). 100f. Lajes, SC. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina.
- 3 Cristo T.G., Biezu G., Noronha L.F., Pereira L.H.H.S., Withoef J.A., Furlan L.V., Costa L.S., Traverso S.D. & Casagrande R.A. 2019.** Feline Lymphoma and High Correlation with Feline Leukaemia Virus Infection in Brazil. *Journal of Comparative Pathology*. 166(1): 20-28. DOI:10.1016/j.jcpa.2018.10.171
- 4 Fabrizio F., Calam A.E., Dobson J.M., Middleton S.A., Murphy S., Taylor S.S., Schwartz A. & Stell A.J. 2013.** Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 16(8): 637-644. DOI:10.1177/1098612x13516621
- 5 Figueiredo A.S. & Araújo Jr. J.P. 2011.** Vírus da leucemia felina: análise da classificação da infecção, das técnicas de diagnóstico e da eficácia da vacinação com o emprego de técnicas sensíveis de detecção viral. *Ciência Rural*. 41(11): 1952-1959. DOI: 10.1590/s0103-84782011001100017
- 6 Fujino Y., Ohno K. & Tsujimoto H. 2008.** Molecular pathogenesis of feline leukemia virus-induced malignancies: Insertional mutagenesis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 123(1-2): 138-143. DOI: 10.1016/j.vetimm.2008.01.019
- 7 Hartmann K. 2015.** Infecção pelo Vírus da Leucemia Felina. In: Greene C.E. (Ed). *Doenças Infeciosas em Cães e Gatos*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.113-143.
- 8 Lappin M.R. 2015.** Doenças infecciosas. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.1347-1350.

- 9 Little S., Levy J., Hartmann K., Hofmann-Lehmann R., Hosie M., Olah G. & St Denis K. 2020. AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. In: *Journal of Medicine and Surgery*. 22: 5-30. DOI: 10.1177/1098612x19895940
- 10 Lutz H., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberinz H., Frymus T. & Horzinek M.C. 2009. Feline Leukaemia: ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 11(7): 565-574. DOI:10.1016/j.jfms.2009.05.005
- 11 Marrinhas C.S.R. 2015. Diagnóstico citológico em efusões de cães e gatos - Aproximando a clínica e o laboratório para um melhor diagnóstico. 49f. Porto, Portugal. Relatório Final de Estágio (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.
- 12 Shalev Z., Duffy S.P., Adema K.W., Prasad R., Hussain N., Willett B.J. & Tailor C.S. 2009. Identification of a Feline Leukemia Virus Variant That Can Use THTR1, FLVCR1, and FLVCR2 for Infection. *Journal of Virology*. 83(13): 6706-6716. DOI:10.1128/jvi.02317-08
- 13 Silva T.F., Amaral A.V.C., Ferraz H.T., Lopes D.T., Braga I.A. & Saturnino K.C. 2020. Comparação de tratamentos quimioterápicos em felino com vírus da leucemia felina (FELV). *Brazilian Journal of Health Review*. 3(3): 4135-4148. DOI:10.34119/bjhrv3n3-020