

Linfoma palpebral em uma gata

Eyeling Lymphoma in a Cat

Bruna Borges Vaz[✉], Fabiano da Silva Flores[✉] & Luís Felipe Dutra Corrêa[✉]

ABSTRACT

Background: Lymphomas represent approximately 80% of hematopoietic tumors in felines. This species can present neoplasia spontaneously or through viral oncogenic action, with FIV being able to play a direct oncogenic role, while FeLV has been the main viral agent involved. Combined lymphomas are predisposed in mixed breed felines between 1 and 15 years of age, where 37.5% are seropositive for FIV or FeLV and only 12.5% for both. Diagnosis must include imaging tests, cytological and/or histopathological analysis of the compromised tissue. Staging and prognostic factors depend on the location of the tumor, whether it can be treated with isolated therapy, such as surgical interventions, or requires systemic therapies such as chemotherapy and/or radiotherapy. The objective is to report a case of eyelid lymphoma in a cat negative for FIV/FeLV, in stage IV, presenting a state of total eyelid remission after chemotherapy treatment and clinical stability during 6-month monitoring.

Case: A 10-year-old spayed female mixed breed cat, weighing 3.8 kg, was attended with main complaint based on the failure to open the right eye, due to the presence of a nodule in the lower eyelid. With the presence of eyelid neoplasia in the right eye and due to the patient's age, a chest x-ray and abdominal ultrasound were performed, showing gastrointestinal, hepatic and mesenteric lymph node changes. In view of the findings, a clinical suspicion of a multifocal oncological condition was raised, opting for an incisional biopsy of the eyelid nodule and forwarding it to a histopathological examination, in order to define the diagnosis. The result of the histopathological analysis was conclusive for lymphoma, requiring chemotherapy treatment for tumor remission, given that the patient was unable to open her eye and because it was a malignant neoplasm. After the 6th session, the patient was discharged, being monitored monthly, currently totaling 6 months of hematological follow-up within normal limits and without signs of tumor recurrence.

Discussion: Extranodal sites where feline lymphoma frequently develops include the kidneys, spleen, tonsils, eyes, nasal region, and central nervous system. Neoplasms that cause ophthalmic discomfort can develop bulbar changes that are harmful to vision. With post-biopsy histopathological analysis, it was possible to classify the patient with combined lymphoma in stage IV, which must present a single extranodal tumor in an anatomical area, in this case eyelid neoplasia, associated with the presence of intestinal changes with or without implication of the mesenteric lymph nodes, in addition to involvement of the liver or spleen, corroborating the findings of complementary exams. Generally, the percentage of cats with lymphoma that enjoy a complete response to chemotherapy is between 50% and 70%, the average remission time is 4 months and the average survival time is 6 months. The association between vincristine and prednisolone obtained a satisfactory result in this case, as it met the objective of total remission of the eyelid neoplasia and provided stability in the systemic condition, with no recurrences of the extranodal nodule or signs of general clinical worsening. FIV/FeLV-negative felines can develop isolated or multifocal neoplastic processes, which, when present in the periocular region, must be diagnosed briefly and subjected to effective therapies, in order to avoid ophthalmic complications that worsen the patient's clinical condition, as well as promoting quality. and life expectancy with total resolution and/or stability of the diagnosed changes.

Keywords: lymphoma, eyelid neoplasm, feline, biopsy, chemotherapy.

Descritores: linfoma, neoplasia palpebral, felino, biópsia, quimioterapia.

DOI: 10.22456/1679-9216.140320

Received: 17 July 2024

Accepted: 16 November 2024

Published: 12 December 2024

Programa de Pós-Graduação e Pesquisa em Medicina Veterinária (PPGMV), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: L.F.D Corrêa [i.ofthalmologiaveterinaria@yahoo.com.br]. Hospital Veterinário Universitário - UFSM. Prédio 97. Cidade Universitária. Av. Roraima n.1000. Camobi. CEP 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

O linfoma é uma neoplasia composta por células redondas de origem mesenquimal [3]. Sua etiologia ainda não está elucidada, todavia, acredita-se na possível etiopatogenia multifatorial envolvendo eventos genéticos, deficiência imunológica, exposição à radiação ionizante, agentes virais e carcinógenos químicos [2].

Linfomas são classificados de acordo com sua localização anatômica em multicêntrico, alimentar, mediastínico, cutâneo e extranodal [9]. Em geral, este tumor tem predileção por felinos a partir de meia idade e não há predisposição por gênero [1], sendo a forma mediastínica mais diagnosticada em gatos novos e infectados com o FeLV), enquanto a forma alimentar está associada a gatos mais velhos e negativos para FeLV [11].

O diagnóstico deve incluir exames de imagem, análise citológica e/ou histopatológica do tecido comprometido [3]. Após o diagnóstico, é necessário definir o estágio de evolução, o qual pode estar entre os estágios I à V, a fim de elaborar o tratamento e definir o prognóstico [7]. O tratamento mais utilizado em linfoma felino é a quimioterapia, embora em determinadas localizações anatômicas seja mais apropriada a associação com radioterapia ou cirurgia [11]. Felinos que respondem bem a terapia definida e não possuem FeLV possuem uma sobrevida maior após tratamento [7].

Há muitos relatos de linfomas em felinos, todavia, poucos com achados tumorais perioculares em pacientes negativos para FIV/FeLV, portanto objetiva-se relatar um caso de linfoma palpebral em uma gata (negativa para FIV/FeLV) em estágio IV apresentando estado de remissão palpebral total após tratamento quimioterápico e estabilidade clínica durante monitoramento de 6 meses.

CASO

Uma gata castrada SRD com 10 anos de idade, 3,8 kg de massa corpórea, foi atendida com a queixa principal baseada na não abertura do olho direito (OD) em decorrência da presença de um nódulo em pálpebra inferior. A tutora relatou que a paciente já havia feito vários tratamentos sem sucesso. Apresentava normorexia, normodipsia, normouria e normoquesia. No exame físico geral, as variáveis fisiológicas se encontravam dentro do padrão da espécie. Porém no exame oftalmológico, a paciente apresentava nódulo de consistência firme a palpação em pálpebra inferior no OD (Figura 1A) sem sinais de hiperemia conjuntival ou presença de secreção. Os testes de ameaça e reflexo pupilar fotomotor eram positivos. Na tonometria a pressão intra-ocular estava normal para espécie (19 mmHg - VR:10-25 mmHg) e também correlacionada com olho contralateral, assim como não foram constatadas alterações na oftalmoscopia com lente de Volks, mostrando padrão halangiótico compatível para espécie em questão.



Figura 1. A- Paciente apresentando nódulo de consistência firme a palpação em pálpebra inferior no olho direito (OD) durante exame físico específico oftalmológico. B- Paciente após 6 sessões de quimioterapia, apresentando remissão total do nódulo em pálpebra inferior de OD, não havendo mais desconforto oftálmico.

Após a realização do exame físico, foram realizados exames complementares para detecção do Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e Vírus da Leucemia Felina (FeLV) com o kit de imunocromatografia de fluxo bidirecional SNAP® Combo IDEXX¹, além de hemograma completo e bioquímico sérico com mensuração de creatinina, ureia, fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamiltransferase (GGT), albumina, globulinas e proteínas totais. Todos os resultados apresentavam os padrões dentro da normalidade para espécie, assim como resultado negativo para presença de anticorpos no teste de FIV e FeLV.

Com a presença da neoplasia palpebral em OD e, em virtude da idade da paciente, foi realizada radiografia de tórax, cuja qual não apresentou resultados dignos de nota, bem como ultrassonografia (US) abdominal, onde o fígado apresentou dimensões preservadas, contornos lisos, margens com ângulos agudos e parênquima hiperecogênico e com aspecto grosseiro. Em lobo esquerdo, observou-se presença de formação hiperecogênica e heterogênea, de contornos irregulares e mal definidos e mineralizações dos vasos hepáticos. O intestino apresentou submucosas espessadas com linfonodos mesentéricos aumentados. Diante dos achados, levantou-se suspeita clínica de um quadro oncológico multifocal, optando pela biópsia incisional do nódulo palpebral para encaminhando ao exame histopatológico, a fim de definir o diagnóstico.

Para o procedimento, a paciente foi submetida ao protocolo pré-anestésico constituído por Dormire^{®2} [Cloridrato de Midazolam - 5 mg/mL na dose 0,3 mg/kg, IM] associado a Cetamin^{®3} [Cloridrato de Cetamina 10% - na dose 10 mg/kg, IM]. Após tricotomia das regiões necessárias e do acesso cirúrgico, efetuou-se venóclise e indução anestésica com Propovan^{®2} [propofol - 4 mg/kg, IV] e manutenção em circuito semi-fechado com isoflurano vaporizado. Com a paciente em plano anestésico adequado, foi realizado antisepsia bulbar e periocular com solução de iodo-polvidona (PVPI) 1%. Após colocação dos campos cirúrgicos, a biópsia foi realizada com punch de 5 mm, colocando a amostra em formol 10% e realizando a sutura da ferida com fio monofilamentar não absorvível sintético nylon 3-0⁴ em padrão isolado simples.

O resultado da análise histopatológica foi conclusivo para linfoma, sendo necessário o tratamento quimioterápico para remissão tumoral, visto que

havia inabilidade da paciente em abrir o olho e por se tratar de uma neoplasia de caráter maligno. Diante do exposto e do baixo poder aquisitivo pelo proprietário, optou-se pelo protocolo a base de Vincristina^{®5} [Sulfato de Vincristina - 1 mg/mL na dose 0,7 mg/m² a cada 7 dias, IV] associada a Prediderm^{®6} [Prednisolona - 1 mg/kg, diário, V.O]. Antes de cada sessão era feita coleta de sangue para acompanhamento hematológico. A paciente realizou 6 sessões, sendo que da 1^a. para 2^a. sessão já estava mais alerta e ativa, da 3^a. para 4^a. sessão já não apresentava mais desconforto nem aumento de volume na pálpebra do olho direito (Figura 1B). Após a 6^a. sessão a paciente teve alta, sendo monitorada mensalmente, totalizando atualmente 6 meses de acompanhamento hematológico dentro da normalidade e sem sinais de recidiva tumoral.

DISCUSSÃO

Os linfomas representam cerca de 80% dos tumores hematopoiéticos em felinos, acometendo principalmente os linfonodos (linfoma nodal isolado ou multicêntrico), sistema gastrointestinal (linfoma alimentar), região mediastínica (linfoma mediastinal), pele (linfoma cutâneo) além de outros órgãos (linfomas extranodais) [12]. Os locais extranodais onde o linfoma felino frequentemente se desenvolve incluem os rins, baço, tonsilas, olhos, região nasal e sistema nervoso central [11]. A paciente em questão, apresentava neoplasia extranodal isolada em região palpebral inferior do olho direito, associada a forma gastrointestinal com envolvimento hepático e dos linfonodos mesentéricos, diagnóstica pela ultrassonografia abdominal, o que vai de acordo com a literatura. Este envolvimento da forma extranodal e gastrointestinal caracteriza um linfoma combinado, o qual representa 6,4% dos diagnósticos em felinos [4].

Os felinos podem apresentar esta neoplasia espontaneamente ou por ação oncogênica viral, sendo que o FIV pode exercer um papel oncogênico direto, enquanto o FeLV tem sido o principal agente viral envolvido [6]. Os linfomas combinados possuem predisposição em felinos SRD entre 1 a 15 anos de idade, onde 37,5% são soropositivos para FIV ou para FeLV e somente 12,5% para ambos [4]. O fato de a grande maioria dos felinos diagnosticados com linfoma testarem negativo para os patógenos citados, pode estar associado com a baixa prevalência desses agentes virais ao longo dos anos, em decorrência da implementação de programas de vacinação e manutenção de felinos

domiciliados [6]. Neste relato, a paciente era negativa tanto para FIV, quanto para FeLV, fator esse que enfatiza a espontaneidade de processos neoplásicos em pacientes saudáveis com idade avançada.

Linfomas que acometem o bulbo ocular podem acarretar sinais clínicos como uveíte, presença de detritos celulares na câmara anterior ou na vítreia, alterações na pupila, glaucoma, infiltração da retina ou mesmo descolamento desta, prolapso da 3^a. pálpebra e exoftalmia, no caso do linfoma se encontrar no espaço retrobulbar [10]. Neste relato, a oftalmoscopia com lente de Volk não detectou nenhuma das opções citadas, podendo classificar a paciente com linfoma extranodal somente em pálpebra inferior, gerando desconforto em olho direito. Outro exame necessário é a tonometria, a qual sugere inflamação intraocular quando há baixa na pressão intraocular ($V < 10$ mmHg) ou hipertensão ocular com valores mais altos que o limiar de 25 mmHg [9]. Tais alterações não foram constatadas no primeiro contato com a paciente, assim como nos retornos para acompanhamento clínico.

As neoplasias que cursam com desconforto oftálmico podem desenvolver alterações bulbares prejudiciais a visão, como por exemplo úlceras de córnea, as quais precisam ser tratadas com antibióticos tópicos, para que não ocorra infecções secundárias pela quebra da barreira epitelial, sendo comum a replicação de *Clamidia felis*, Herpes Vírus Felino tipo 1 (HV-F-1) e *Mycoplasma* spp. em felinos soropositivos [5]. A paciente relatada não foi testada para os agentes patogênicos citados, em virtude da falta de sinais clínicos compatíveis com as enfermidades que os mesmos causam.

A indolência de úlceras de córnea é normalmente causada pela não resolução da causa, como por exemplo a presença de massas palpebrais, todavia, diferente dos cães em que o epitélio ao redor da úlcera não consegue se ligar ao estroma por anomalias anatômicas e se mantém estável, as úlceras em felinos podem evoluir para o sequestro de córnea, caracterizado pela necrose do epitélio corneano, o qual pode estar associado com presença de vasos, fibroblastos e edemas de córnea, além de hiperemias conjuntivais e uveítes [5]. Na paciente em questão, a causa do desconforto no olho direito se baseava na presença de massa tumoral em pálpebra inferior, a qual foi submetida a biópsia e logo após resultado de linfoma e início do protocolo terapêutico, teve remissão completa, não perdurando

tempo de evolução para ocasionar complicações oftálmicas como a presença de lesões corneanas.

A forma gastrointestinal pode acarretar complicações referentes a hipertrofia dos linfonodos mesentéricos ou envolvimento de outros órgãos como perda de peso, anorexia, diarreia, vômito, letargia, depressão e fraqueza [11]. Os exames complementares são imprescindíveis para a detecção da causa destes sinais clínicos, bem como para o estadiamento do paciente oncológico [2]. Foi possível classificar a paciente com Linfoma de forma combinada no estágio IV, o qual deve apresentar tumor extranodal único em área anatômica, neste caso a neoplasia palpebral, associado com a presença de alterações intestinais com ou não envolvimento de linfonodos mesentéricos, além do envolvimento do fígado ou baço [7], o que corrobora com os achados ultrassonográficos deste caso.

Devido à grande variação de tipos histológicos e localizações anatômicas observada em felinos com linfoma, o tratamento não é consensual nem previsível [11]. Os fatores prognósticos dependem da localização do tumor, se ele pode ser tratado com terapia isolada, como intervenções cirúrgicas, ou requer terapêuticas sistêmicas como a quimioterapia e/ou radioterapia [7]. A paciente em questão apresentava nódulo isolado em pálpebra inferior do olho direito, o qual fora submetido a biópsia com “punch” para averiguar as células presentes.

Com o diagnóstico de linfoma e pela presença de alterações gastrointestinais e hepáticas, a quimioterapia foi elencada para tratamento sistêmico, objetivando a remissão da neoplasia ocular, bem como dos demais achados tumorais. Atualmente, os agentes quimioterápicos mais efetivos para o tratamento do linfoma são doxorubicina, L-asparaginase, vincristina, ciclofosfamida e prednisona ou prednisolona [9]. A vincristina e a vimblastina são fármacos quimioterápicos com administração exclusiva endovenosa e monitoramento semanal, em virtude da sua ação citotóxica a qual interfere na ação da tubulina (localizada nos centríolos), impedindo a formação do fuso acromático durante o processo de mitose celular [8]. Já os corticosteroides tem efeitos imunomoduladores linfocíticos, capazes de suprimir apenas a mitose dos linfócitos, sendo a prednisolona o fármaco de escolha [8].

Neste caso, a associação entre a vincristina e prednisolona obteve resultado satisfatório, pois cumpriu o objetivo de remissão total da neoplasia palpebral

e proporcionou estabilidade no quadro sistêmico, não havendo recidivas do nódulo extranodal ou sinais de agravamento clínico geral. Geralmente, a porcentagem de gatos com linfoma que usufrui de uma resposta completa à quimioterapia é entre 50% a 70%, o tempo de médio de remissão é de 4 meses e o tempo de sobrevivência médio é de 6 meses [7] o que corrobora com a paciente em questão, a qual está estável durante o monitoramento de 6 meses após terapia.

Felinos negativos para FIV/FeLV podem desenvolver processos neoplásicos isolados ou multifocais, cujos quais quando presentes em região periocular, devem ser diagnosticados brevemente e submetidos a terapias efetivas, a fim de evitar complicações

oftálmicas que agravem o quadro clínico do paciente, bem como promover qualidade e maior expectativa de vida com a resolução total e/ou estabilidade das alterações diagnosticadas.

MANUFACTURERS

¹IDEXX Laboratórios Veterinários. São Paulo, SP, Brazil.

²Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos. Itapira, SP, Brazil.

³Syntec. Barueri, SP, Brazil.

⁴Ethicon Company Page. São Paulo, SP, Brazil

⁵Singular Drogaria e Medicamentos Especiais. São Paulo, SP, Brazil.

⁶OuroFino Saúde Animais. Vinhedo, 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 **Couto C.G. 2015.** Linfoma. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.1160-1174.
- 2 **Cunha F.M., Silveira L.M.G., Xavier J.G., Allegretti L. & Bovino E.E. 2011.** Linfoma multicêntrico em *Canis familiaris* (cão doméstico): estudo retrospectivo de 60 casos, entre agosto de 2009 e dezembro de 2010, no Município de São Paulo - SP. *Journal of the Health Sciences Institute*. 29(4): 209-301.
- 3 **Daleck C.R. & De Nardi A.B. 2016.** *Oncologia em Cães e Gatos*. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, pp.36-38 & pp.115-133.
- 4 **Leite Filho R.V. 2018.** Aspectos Epidemiológicos, Patológicos e Imuno-histoquímicos de Linfoma em Felinos no Sul do Brasil. 47f. Porto Alegre. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV), Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 5 **Little S. 2012.** *The Cat Clinical Medicine and Management*. Rio de Janeiro: Roca, pp.1175-1178.
- 6 **Little S., Levy J., Hartmann K., Hofmann-Lehmann R., Hosie M., Olah G. & Denis K.S. 2020.** AAFP Feline Retrovirus Testing and Management. Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 22(1): 5-30. DOI: 10.1177/1098612X19895940.
- 7 **Moore A.S. 2013.** Extranodal lymphoma in the cat - Prognostic factors and treatment options. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15(5): 379-390. DOI: 10.1177/1098612X13483236.
- 8 **Moore A.S. & Frimberger A.E. 2009.** Anticancer drugs and protocols: traditional drugs. In: Frimberger J.D. & Twedt D.C. (Eds). *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. St. Louis: Saunders Elsevier, pp.309-311. DOI: 10.1016/s0195-5616(03)00033-0.
- 9 **Ribeiro R.C.S., Aleixo G.A.S. & Andrade L.S.S. 2015.** Linfoma canino: revisão de literatura. Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, Brasil. *Medicina Veterinária (UFRPE)*. 9(1): 10-19.
- 10 **Smith A.N. 2006.** Extranodal lymphosarcoma. In: August J.D. (Ed). *Feline Internal Medicine*. 5th edn. St. Louis: Saunders Elsevier, pp.633-637.
- 11 **Vail D.M. 2007.** Feline lymphoma and leukemia. In Vail D.M. & Withrow S.J. (Eds). *Withrow and Macewen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn. St. Louis: Saunders Elsevier, pp.608-678.
- 12 **Valli V. E., Bienzle D., Meuten D.J. & Linder K.E. 2017.** Tumors of hemolymphatic system. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 5th edn. Ames: Wiley Blackwell, pp.203-321.