



Vol 2, 2023 – ISSN 2764-9199

LINFOMA ALIMENTAR EM FELINO: TERAPIA COM PROTOCOLO MADISON-WISCONSIN MODIFICADO

FELINE ALIMENTARY LYMPHOMA: THERAPY WITH MODIFIED MADISON-WISCONSIN
PROTOCOL

Alana Gabriela Ferreira Jacomassa¹

Nathália Klamt Todescatto²

Sergio Henrique Mioso Cunha³

Vanessa Bridi Centenaro⁴

Janine Giovanini da Silva⁵

Delciane Gebert⁶

Cristiane Ferreira da Luz Brun⁷

Introdução

O linfoma ou linfossarcoma é considerado o tumor maligno de células hematopoiéticas mais comum dos felinos, representando um terço de todas as neoplasias diagnosticadas na espécie, ele pode ser classificado anatomicamente em quatro formas: multicêntrica, mediastínica, alimentar e extranodal (NOGUEIRA; MELO, 2020), sendo que a forma alimentar é a forma anatômica mais comum de linfoma em felinos e é caracterizada por infiltração do trato gastrointestinal com linfócitos neoplásicos, com ou sem envolvimento de linfonodos mesentéricos (BARRS; BEATTY 2012).

O linfoma alimentar ocorre através da mucosa do intestino delgado onde há a presença de tecido linfoide podendo se tratar de linfoma de células T/B ou natural

¹Médica veterinária, e-mail: alanagabrielajacomassa@hotmail.com

²Médica veterinária, e-mail: nathaliatodescatto@outlook.com

³Médico veterinário, mestre, docente na Uceff centro universitário Fai, e-mail: sergio@uceff.edu.br

⁴Médica veterinária, mestre, docente na Uceff centro universitário Fai, e-mail: vanessacentenaro@uceff.edu.br

⁵ Médica veterinária, mestre, docente na Uceff centro universitário Fai, e-mail: janinesilva@uceff.edu.br

⁶Médica veterinária, especialista, docente na Uceff centro universitário Fai, email: delciane@uceff.edu.br

⁷Médica veterinária, mestre, docente na Uceff centro universitário Fai, orientadora do trabalho, e-mail: cristiane@uceff.edu.br

Killers (NK), sendo que o linfoma alimentar de células B predomina em estômago e intestino grosso e o linfoma entérico de células T, predomina em intestino delgado (VALLI et al., 2017).

Classificado de acordo com o sítio anatômico afetado o linfoma alimentar (LA) ou linfoma linfocítico (LL) pode acometer intestino, estômago, fígado, baço e pâncreas (ORTIZ, et.al 2019). Ainda, Wilson (2008) cita que outros órgãos podem ser atingidos como boca e esôfago, mas com menor frequência.

De acordo com a National Cancer Institute Working Formulation (NCIWF), três graus histológicos de LA são reconhecidos com base na frequência de mitoses: baixo grau (LABG), grau intermediário (LAGI) e alto grau (LAAG), ainda, sabe-se que a doença afeta predominantemente gatos mestiços domésticos de meia-idade a idosos (idade média de 10 a 13 anos) (BARRS; BEATTY, 2012).

Dessa forma, o presente relato apresenta um caso de um felino que apresenta linfoma alimentar de baixo grau e tem como objetivo abordar o que é esta neoplasia, como fazemos seu diagnóstico e tratamento.

Relato e fundamentação teórica

Foi atendido, um felino da raça American Shorthair de 9 anos (figura 1), macho, pesando 4,9 Kg a tutora relatou que o paciente já havia recebido atendimento em uma outra clínica e passado por exame de ultrassonografia o qual tinha apresentado uma massa indiferenciada em região de jejuno e também havia sido testado negativo para o vírus da leucemia felina (FeLV) através do Snap Test, além disso, ele havia realizado exames de hemograma que apresentou como alteração reticulócitos baixos e aumento de monócitos, já no perfil bioquímico apresentou alterações como aumento de glicose, ureia e aumento de globulinas. Dessa forma, Ortiz et.al (2019) cita que o linfoma é uma afecção onde as alterações em exames hematológicos e bioquímicos dependem muito do estágio da doença, presença de massas ou não, e gravidade dos sinais clínicos manifestados.



Figura 1 - Paciente felino da raça American Shorthair de 9 anos, macho, apresentando apatia.

Ainda, a maioria das irregularidades nos exames hematológicos dos felinos com linfoma alimentar encontradas são anemia arregenerativa da doença crônica ou regenerativa pela perda de sangue pelo intestino, é comum também observar a neutrofilia, secundária à inflamação, pela neoplasia ou pelo estresse, já no perfil bioquímico geralmente hipoalbuminemia ou hipoproteinemia podem ocorrer em decorrência da perda intestinal de proteína, sendo que a hipoalbuminemia é descrita em 49% dos felinos com linfoma alimentar linfocítico (GIEGER, 2011; NOGUEIRA; MELO 2020).

Sendo assim, durante a anamnese, a tutora relatou que ele estava apresentando apetite seletivo, dificuldade ao defecar, as fezes as vezes de consistência pastosa, no exame clínico o animal apresentava normotermia, mucosas normocoradas, linfonodos não reativos, ausculta cardiopulmonar sem alterações e estado normal de hidratação, porém apresentava dor a palpação abdominal, o que é compatível com alguns sinais clínicos que a literatura escreve, pois Wilson (2008) e Barrs e Beatty (2012) citam que os sinais clínicos geralmente são perda de peso, letargia, anorexia,

vômitos crônicos, diarreia, distensão abdominal, esplenomegalia, massas abdominais ou espessamento de alças intestinais, com isso é possível perceber que o animal relatado ainda apresentava os sinais mais brandos da doença, por isso é provável que a doença tenha sido diagnosticada no seu início, pois o linfoma alimentar é tipicamente uma doença de progressão lenta e com sinais clínicos crônicos (GIEGER, 2011).

Dessa forma, mediante ao exame ultrassonográfico (figura 2), apresentando massa irregular sugestivo de tumor, e correlacionando os sinais clínicos e exames hematológicos, tendo em vista que o animal estava apto a um procedimento cirúrgico ele foi encaminhado para a realização de laparotomia exploratória, onde foi possível observar uma massa tumoral em região de jejuno, então foi realizada uma enterectomia parcial para encaminhar para análise histopatológica (figura 3) e com o resultado se confirmou o diagnóstico de linfoma alimentar de baixo grau. Sendo assim, para não ser confundida com outras doenças não neoplásicas como por exemplo a doença inflamatória intestinal (DII) e outras inflamações gastrointestinais, exames de imagem são de grande auxílio para obtenção do diagnóstico, pois a ultrassonografia abdominal de gatos com linfoma alimentar apresenta alteração em mais de 90% dos casos (NOGUEIRA; MELO, 2020).



Figura 2 – imagem ultrassonográfica de intestino delgado (jejuno) apresentando massa irregular

Contudo o padrão ouro para diagnóstico da afecção é a biópsia por laparotomia exploratória de intestino em três segmentos, fígado, pâncreas e linfonodos mesentéricos, assim, possibilita biopsiar todas as camadas intestinais, possibilitando

que a infiltração de células neoplásicas nas camadas intestinais mais profundas possa ser visualizada (GIEGER, 2011).

Ainda, caso o diagnóstico histopatológico não for conclusivo a também para determinar o fenótipo da neoplasia, pode ser utilizada a técnica de imunohistoquímica que consistem em usar 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). Com isso, 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 (NOGUEIRA; MELO, 2020).



Figura 3 – Laudo do histopatológico da amostra enviada

Ainda, artigos mais antigos ainda apontam que gatos positivos para o FeLV e para o vírus da imunodeficiência felina (FIV) são considerados como os principais fatores de risco para o desenvolvimento de linfoma, sendo que a FeLV se trata de um retrovírus do tipo C transmitido horizontalmente entre as populações de gatos domésticos potencialmente oncogênico (BEATTY 2014). Logo, é comum observar que a vacinação e as mudanças nas práticas de manejo reduziram a prevalência global da

infecção pelo FeLV e, com ela, a incidência de cânceres relacionados ao FELV. Notavelmente, diante desse sucesso, a prevalência do linfoma felino permanece alta (BEATTY 2014). Isso indica que Wilson (2008) e Barrs e Beatty 2012 quando ressaltam que nesta era pós-FeLV, os gatos estão vivendo mais e desenvolvendo LA alimentar em uma frequência muito maior do que foi relatado anteriormente, a doença esteja mais relacionada com a sobrevivência dos felinos do que com o FELV. Já em relação ao FIV estudos apontam que animais portadores do vírus tem cinco vezes mais risco de desenvolver a neoplasia, não por ser um vírus oncogênico, mas por contribuir indiretamente na linfomagênese pela disfunção do sistema imune (NOGUEIRA; MELO, 2020).

Contudo, após nova reavaliação na qual efetuou-se coleta de sangue para de hemograma e bioquímico onde o animal não apresentou particularidades, foi optado por começar o tratamento com quimioterapia e para uma maior probabilidade de controle a longo prazo, instituiu-se inicialmente um tratamento agressivo, o protocolo Madison-Wisconsin modificado que é uma adaptação do protocolo CHOP desenvolvido pela Universidade de Wisconsin Madison, que consiste na combinação dos fármacos, sulfato de vincristina, prednisona, ciclofosfamida e doxorubicina, tornou-se popular no tratamento do linfoma e, acredita-se que seja capaz de promover a mais longa remissão e tempo de sobrevivência, os fármacos utilizados no protocolo UW-19, são administrados de forma alternada ao longo das semanas, enquanto a prednisona se faz de forma contínua e reduzida ao longo das primeiras 4 semanas de tratamento (CÁPUA *et. al*; 2011; LIMA *et.al*, 2021; SILVA *et.al*, 2020).

Sendo assim, na primeira semana foi utilizado Vincristina na dose de 0,6mg/m² por via intravenosa (IV), associado a prednisolona 2mg/kg, na segunda semana Ciclofosfamida 250mg/m² por via oral (VO) associado a prednisolona 1,5 mg/kg VO, na terceira semana foi repetido a Vincristina na mesma dose de 0,6mg/m² por via IV e prednisolona 1,0 mg/kg por VO já na quarta semana foi administrado doxorubicina na dose de 30mg/m² por via IV e prednisolona e 0,5 mg/kg por VO.

Posteriormente, depois de fechar o primeiro ciclo de quimioterapias de 4 semanas, foi realizado exame de hemograma e bioquímico de controle onde foi possível observar que a única alteração que o animal apresentava era a presença de eosinofilia, também foi realizado outro exame de ultrassonografia abdominal para se certificar se havia alguma alteração abdominal, porém no exame não constou nenhuma anormalidade. Contudo a tutora relatou que após o tratamento com as quimioterapias o felino voltou a se alimentar normalmente e as suas fezes também voltaram ao normal, mostrando que o animal respondeu bem ao tratamento em suas primeiras semanas.

Portanto, o prognóstico para gatos com LA é de reservado a favorável, sendo que a sobrevida média de gatos tratados com quimioterapia é em média 18 a 48 meses. Felinos positivos para retrovírus e ou instáveis clinicamente ao diagnóstico, tem prognóstico pior, sendo que o imunofenótipo não tem valor como fator prognóstico, sendo assim, alcançar remissão completa é um fator de prognóstico para maior sobrevida, mas 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 (WILSON, 2008; NOGUEIRA; MELO, 2020).

Considerações Finais

O linfoma alimentar é uma neoplasia maligna comum na população felina, com boa resposta à quimioterapia e prognóstico de reservado a favorável, sendo que sinais gastrintestinais mais comuns dessa afecção são emagrecimento, êmese e diarreia, podendo ou não ter o aumento de volume de linfonodos mesentéricos e o espessamento de camadas intestinais.

O diagnóstico deve ser feito associando-se o quadro clínico do animal à exames complementares como, ultrassonografias, exames hematológicos e histopatológicos. O uso da prednisolona associado ao protocolo Madison Wisconsin é um tratamento considerado eficiente para esses casos, contudo conclui-se que o diagnóstico precoce,



Vol 2, 2023 – ISSN 2764-9199

aliado a modalidades terapêuticas, aumentam as chances de sucesso e colaboram para a melhoria da qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.

Referências Bibliográficas

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.

BEATTY, J. Viral causes of feline lymphoma: Retroviruses and beyond. **The Veterinary Journal**, Sydney Austrália. abr. 2014. Disponível em: www.elsevier.com/locate/tvj. Acesso em: 10 out. 2022.

CÁPUA , M. L. B; COLETA, F.E.D ; CANESIN, A.P.M.N; GODOY, A.V; CALAZANS, S.G; MIOTTO, M.R; DALECK. C.R; SANTANA, A.E. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 41, ed. 7, p. 1245-1251, jul. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/hgH8vXyVQcCLMrX7YgPGXVp/?lang=pt&format=pdf>.

Acesso em: 21 out. 2022.

GIEGER, T. Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs. **Department of Veterinary Clinical Sciences, Louisiana State University School of Veterinary Medicine**, Baton Rouge, LA 70803, USA, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21486644/>. Acesso em: 18 out. 2022.

LIMA, G.R.F; SILVA, A.T.S; ARAÚJO, V.M.J; TEIXEIRA, G.G; MENDES, A.B.S; ANASTÁSIO, F.D.L; SILVA, B.G; PINHEIRO, B.Q. Remissão total de linfoma multicêntrico em cão com o protocolo Madison-Wisconsin: Relato de caso. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/17591/15876>. Acesso em: 21 out. 2022.

NOGUEIRA, M.M; MELO, M.M. Linfoma alimentar linfocítico felino: Uma revisão de literatura.. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 14, ed. 3, p. 1, 2020.



Vol 2, 2023 – ISSN 2764-9199

Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8081659>. Acesso em: 8 out. 2022.

ORTIZ, B.C; SOARES, C.A; GOMES, V.R; SECCHI, P.; SHULZ, F.J.J; WITZ, M.I; SEBERINO, G.B. Linfoma alimentar linfocítico em um felino: terapia com lomustina e prednisona: Relato de caso. **Pubvet**, v. 13, ed. 6, p. 1-5, 2019. Disponível em: <https://www.pubvet.com.br/artigo/5949/linfoma-alimentar-linfociacutetico-em-um-felino-terapia-com-lomustina-e-prednisona-ndash-relato-de-caso>. Acesso em: 28 out. 2022.

SILVA, T.F; AMARAL, A.V.C; FERRAZ, H.T; LOPES, D.T; BRAGA, I.A; SATURNINO, K.C. Comparação de tratamentos quimioterápicos em felino com vírus da leucemia felina(FELV). **Brazilian Journal of health Review**, Curitiba, v. 3, n. 3, p. 4135-4148, jun. 2020. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/9660/8113>. Acesso em: 21 out. 2022.

VALLI, V.E; BIENZLE, D.; MEUTEN, D.J. Tumors of the Hemolymphatic System. **Tumors in Domestic Animal**, 12 nov. 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119181200.ch7>. Acesso em: 11 out. 2022.

WILSON, H.M. Feline Alimentary Lymphoma: Demystifying the Enigma. **Topics in companion animal medicine**, v.23, n.4, p. 177-184, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19081551/>. Acesso em: 09 out.2022.