



Linfoma como causa de enteropatia e cólica em um equino: relato de caso

Lymphoma as a cause of enteropathy and colic in a horse: case report

Larissa C. Amaral

Instituto Hospitalar Veterinário da Universidade de Caxias do Sul, Brasil. Autor de correspondência: L.C. Amaral (lcamara2@ucs.br)

Fernando G. Munhoz

Santos Hospital Equino, Brasil

Valesca P. Santos

Santos Hospital Equino, Brasil

Leandro M. Ribas

Universidade de Caxias do Sul, Brasil

Resumo: O linfoma é a neoplasia intestinal de maior incidência em equinos. A cólica é uma manifestação clínica e na maior parte dos casos o diagnóstico diferencial para a neoplasia é negligenciado. Dada a vantagem prognóstica de um diagnóstico precoce para o manejo assertivo de distúrbios intestinais neoplásicos em equinos. Este artigo tem o objetivo de relatar um caso de linfoma intestinal de grandes células-T como causa de enteropatia e cólica em um equino atendido na Clínica Veterinária da Universidade de Caxias do Sul. Com histórico de cólicas recorrentes há dois meses, devido ao agravamento das manifestações de dor abdominal, o cavalo foi encaminhado para celiotomia exploratória. Presença de massa tumoral intraluminal e espessamento de parede em segmento do intestino delgado foram observados durante a cirurgia. Com prognóstico desfavorável, a eutanásia foi realizada. A partir da histopatologia e do exame imuno-histoquímico, polyclonal anti-CD3 e monoclonal anti-CD20, as lesões foram diagnosticadas como linfoma de grandes células-T. O linfoma intestinal de grandes células-T associado a enteropatias em equinos apresenta potencial risco à vida, devendo ser considerado como diagnóstico diferencial nos casos de cólicas.

Palavras-chave: linfoma; enteropatia; cólica; equino.

Abstract: Lymphoma is the most common intestinal neoplasia in horses. Colic is a clinical manifestation, and in most cases, the differential diagnosis for neoplasia is overlooked. Given the prognostic advantage of early diagnosis for the assertive management of neoplastic intestinal disorders in horses, this article aims to report a case of intestinal T-cell large cell lymphoma as the cause of enteropathy and colic in a horse treated at the Veterinary Clinic of the University of Caxias do Sul. With a history of recurrent colic for two months was admitted with mild symptoms of acute abdomen. Due to the worsening of abdominal pain manifestations, the horse was referred for exploratory celiotomy. The presence of an intraluminal tumor mass and thickening of the wall in a segment of the small intestine were observed during surgery. With an unfavorable prognosis, euthanasia was performed. Based on histopathology and immunohistochemical examination using polyclonal anti-CD3 and monoclonal anti-CD20, the lesions were diagnosed as T-cell large cell lymphoma. Intestinal T-cell large cell lymphoma associated with enteropathies in horses poses a potential life-threatening risk and should be considered as a differential diagnosis in colic cases.

Keywords: lymphoma; enteropathy; colic; horse.

Introdução

A dor abdominal é uma manifestação clínica de rotina em equinos, sendo considerada uma emergência médica. Entre as causas comuns estão os espasmos intestinais, as sobrecargas gastrointestinais, as enterolítases, as impactações e/ou os deslocamentos de cólon maior. Em geral as neoplasias intestinais não são consideradas como causas primárias de episódios de dor abdominal (Munhoz *et al.*, 2009).

O linfoma é uma neoplasia hemolinfática, comumente encontrada em equinos como achados de necrópsia ou no transcorrer de procedimentos cirúrgicos (Durhan *et al.*, 2013). Com base na localização anatômica, o linfoma pode ser dividido em diferentes formas, incluindo multicêntrica, alimentar, mediastinal e cutânea. A forma multicêntrica é a mais frequente, enquanto a forma alimentar é a segunda de maior ocorrência e é a neoplasia intestinal mais comum em equinos (Maia *et al.*, 2013).

O linfoma alimentar é considerado uma neoplasia agressiva e de rápida evolução que afeta o sistema gastrointestinal. Equinos com este tipo de linfoma apresentam, mais comumente, cólica recorrente e/ou perda de peso (Bacci *et al.*, 2020). Esses sinais clínicos são inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico de forma precoce e assertiva, impactando diretamente no insucesso do tratamento dos pacientes (Gravena *et al.*, 2018). Uma revisão recente de 34 casos de neoplasias intestinais em equinos mostrou que os linfomas alimentares foram na sua maioria com origem de células-T, manifestando-se como uma doença crônica e debilitante em alguns dos casos, em outros foi identificada como um achado incidental em cavalos velhos submetidos a laparotomia exploratória devido a cólica aguda (Spaton *et al.*, 2020).

Dada a dificuldade no diagnóstico precoce de linfomas intestinais e a vantagem prognóstica de um achado assertivo para o manejo de distúrbios intestinais neoplásicos em equinos, a descrição de apresentações clínicas da doença é importante para disponibilizar mais subsídios que apoiem decisões na rotina médica equina. Neste contexto, este artigo tem o objetivo de relatar um caso de linfoma de grandes células-

-T como causa de enteropatia e cólica em um equino atendido na Clínica Veterinária da Universidade de Caxias do Sul.

Relato de caso

Equino da raça Crioula, macho castrado, com 10 anos de idade, foi encaminhado com sintomas de cólica para atendimento na Clínica Veterinária da Universidade de Caxias do Sul. Segundo tutor, as cólicas eram recorrentes nos últimos 60 dias. Emagrecimento também foi relatado. Frente a idade e o histórico a suspeita inicial foi de enterolítase. Ao exame clínico o paciente apresentava dor abdominal moderada, responsiva a analgesia, taquicardia, taquipneia, desidratação de 6% e hipomotilidade intestinal com defecação presente. Foi realizada a sondagem nasogástrica onde foi recuperado conteúdo sugestivo de refluxo enterogástrico. Na abdominocentese foi coletado líquido peritoneal com coloração amarelo turvo (Figura 1), com a interpretação da avaliação química sugestiva de transudato rico em proteínas. No hemograma foi identificada anemia normocítica normocrônica (hematócrito 24%) e hiperfibrinogenemia (900 mg/dL). Não foram observadas outras alterações dignas de nota.

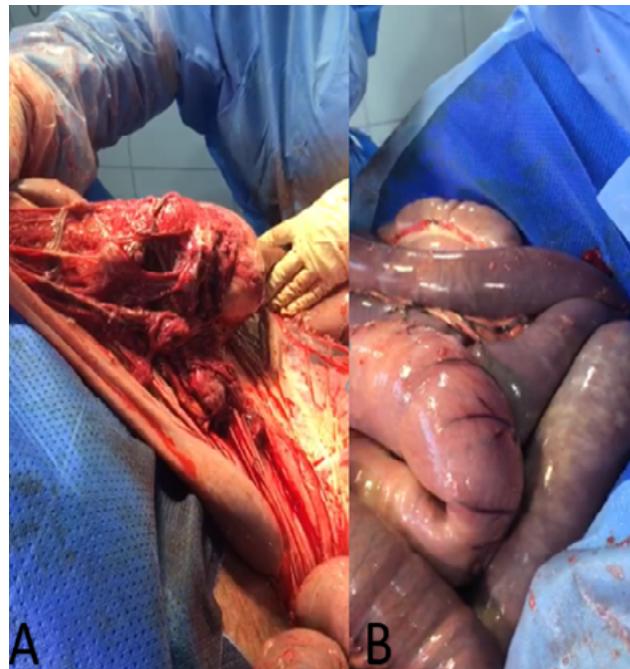
Figura 1 – Líquido peritoneal amarelo turvo, com avaliação química sugestiva de transudato rico em proteínas. Fonte: Clínica Veterinária/UCS



O equino ficou internado para monitoramento clínico e terapia suporte. Com o agravamento do quadro de dor abdominal não respondendo à terapia, foi encaminhado para celiotomia exploratória em um hospital de equinos especializado em cirurgias abdominais. Durante a cirurgia, foi observada a presença de massa tumoral intraluminal, espessamento de parede e cianose em segmento do intestino delgado com au-

mento de múltiplos linfonodos mesentéricos e aderências em tecidos adjacentes (Figura 2). Devido ao prognóstico desfavorável da deterioração do tecido intestinal e do mesentério, o equino foi eutanasiado. Foram coletas amostras do tumor e do linfonodo para a histopatologia.

Figura 2 – A: Aumento de múltiplos linfonodos mesentéricos com aderências periféricas e tumor em segmento de intestino delgado; **B:** Segmento de intestino delgado com coloração cianótica compatível com deterioração tecidual de prognóstico desfavorável. Fonte: Santos Hospital Equinos.



Na histopatologia, foi visualizado o segmento intestinal composto por acentuada proliferação de linfócitos grandes, marcante fibroplasia e infiltrado de linfócitos pequenos e bem diferenciados. Os linfócitos apresentaram núcleos redondos a levemente irregulares, com pleomorfismo celular e nuclear de moderado a acentuado. A contagem mitótica foi de oito. No linfonodo mesentérico aumentado foi visualizada extensa necrose coagulativa e debris celulares com marcada diminuição dos folículos linfoides. Observou-se áreas com acentuada quantidade de linfócitos grandes. O diagnóstico morfológico do intestino e do linfonodo foi de linfoma difuso de grandes células.

A fenotipagem do linfoma foi realizada em exame imuno-histoquímico a partir de lâminas fixadas em formalina e embebidas em parafina, as quais foram encaminhadas para o Laboratório de Patologia Veterinária da UFRGS. No exame com anticorpos policlonais para CD3 foi

identificada a difusa e acentuada imunomarcação citoplasmática em grandes e pequenos linfócitos neoplásicos (Figura 3A). Anticorpos monoclonais para CD20 revelaram multifocal e discreta imunomarcação membranar e citoplasmática em pequenos agrupamentos de linfócitos de região peri e intratumoral (Figura 3B). Estes achados revelaram a presença de linfoma intestinal de grandes células-T.

Figura 3 – Enteropatia associada a linfoma intestinal de grandes células-T. **A)** Imuno-hisquímica policlonal anti-CD3: forte imunomarcação em linfócitos T. **B)** Imuno-hisquímica monoclonal anti-CD20: ausência de imunomarcação em linfócitos. Hematoxilina de Harris, cromégeno AEC, IHQ, 40x. Fonte: Lab. Patologia Veterinária/UFRGS.

Idade: 10 anos
Nome: Pinóquio
Identificação: 198841
Proprietário: Sinara

Data do recebimento: 20/04/2021
Material enviado: dois blocos de parafina

Histórico (conforme requisitante): Diagnóstico morfológico de linfoma difuso de grandes células.

Descrição macroscópica: recebidos dois blocos de parafina (ambos identificados como "198841") para realização de exame de imuno-histoenzimática anti-CD3 e anti-CD20.

Exame imuno-histoquímica anti-CD3 (policlônico Dako): difusa e acentuada imunomarcação citoplasmática em grandes e pequenos linfócitos neoplásicos.

Exame imuno-histoquímica anti-CD20 (monoclonal Abcam): multifocal e discreta imunomarcação membranar e citoplasmática em pequenos agrupamentos de linfócitos da região peri e intratumoral.

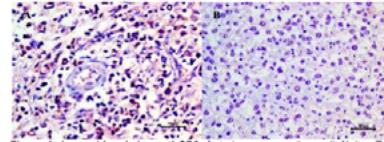


Figura A. Imuno-hisquímica anti-CD3: forte imunomarcação em linfócitos T. Hematoxilina de Harris, cromégeno AEC, IHQ, 40x. Figura B. Imuno-hisquímica anti-CD20: ausência de imunomarcação em linfócitos B. Hematoxilina de Harris, cromégeno AEC, IHQ, 40x.

Interpretação:
Linfoma intestinal de grandes células T.

Comentário: A classificação dos linfomas intestinais de acordo com a Organização Mundial da Saúde baseia-se em critérios anatômicos, morfológicos e de imunofenotípico. Baseado na descrição histológica enviada por histórico e do imunofenotípico, o diagnóstico de linfoma enteropatia associada é provável. Seus subtipos I e II devem ser diferenciados pela morfologia ao exame histopatológico.

Discussão

Neste relato, um caso de linfoma intestinal associado a enteropatia foi inicialmente confundido com enterolítase devido à idade e ao histórico de episódios recorrentes de dor abdominal. A neoplasia intestinal por ser rara em equinos e ter apresentação clínica semelhante à de outras etiologias, acaba comumente sendo negligenciada pelos clínicos como causa de cólica (Knowles *et al.*, 2016). Este equívoco no diagnóstico se torna comum pelo fato de que cavalos que apresentam linfoma intestinal podem ter apresentação semelhante àqueles com obstruções intestinais de variadas etiologias (Hillywer; Mair, 1997). Taylor e colaboradores (2006), em um estudo retrospectivo, relataram que equinos com síndrome do abdômen agudo recorrente, prolongada e transitória com, pelo menos, três episódios dentro de um ano, são diagnosticados com linfoma intestinal.

A ausência de sinais clínicos específicos foi determinante para o avanço do caso e conse-

quente estado de deterioração dos segmentos intestinais, condições que são definidas como determinantes para o prognóstico geralmente desfavorável em equinos com linfoma intestinal com indicação de eutanásia (Gravena *et al.*, 2018). A ultrassonografia poderia ter sido opção de apoio diagnóstico no presente caso, dada as características morfológicas das lesões. Spanton e seus colaboradores (2020) mostraram que a ultrassonografia transabdominal pode revelar anormalidades clinicamente significativas em mais de 90% dos casos, comparando os achados de imagem aos cirúrgicos e pós-morte. A anormalidade ultrassonográfica mais comum registrada pelos autores foi uma massa de tecido mole no intestino. Os mesmos autores ainda citam a possibilidade da observação de outras anormalidades, incluindo espessamento de parede, linfadenopatia e efusão peritoneal. A presença de efusão pleural e ascite pode ser associada a linfomatose como já descreveram Perry *et al.* (2023), que atentam para a importância da análise citológica e imuno-histoquímica do líquido peritoneal nestes casos.

No caso relatado, os resultados dos exames laboratoriais não foram indicativos de casos de linfomas alimentares, entretanto apontaram uma associação com desenvolvimento de neoplasias. A anemia registrada, provavelmente tem relação com o processo de inflamação crônica causada pela neoplasia, resultado direto ou combinado de destruição prematura e/ou produção inadequada de eritrócitos ou hemorragias causadas por ulceração intestinal (Taintor; Schleis 2011; Meichner *et al.*, 2017; Miglio *et al.*, 2019). A hiperfibrinogenemia observada já foi apontada como frequente em casos de linfomas em equinos e pode ser derivada da produção da citocina interleucina-6 (Munhoz *et al.*, 2009; Miglio *et al.*, 2019). O transudato rico em proteínas no líquido peritoneal sugeriu a presença de peritonite, sem determinar a causa. Taylor *et al.* (2006) e Duran (2016) relataram que há possibilidade de confirmação de presença de neoplasia intra-abdominal e de diagnóstico de linfoma de grandes células-B quando realizada a análise imunofenótipa desse líquido, dados importantes os quais podem propiciar um bom prognóstico ao paciente, porém quando o linfoma presente é de células-T, essa técnica não é

eficaz, visto que estas células não são evidentes em líquido livre na cavidade abdominal.

Em nosso relato, uma celiotomia exploratória forneceu a suspeita de linfoma e uma avaliação do prognóstico para a gestão de decisões. Na dificuldade de aproximar o diagnóstico da neoplasia intestinal pela sintomatologia e por exames laboratoriais do paciente em atendimento clínico, a abordagem cirúrgica parece ser o melhor procedimento para definição desse tipo de enteropatia. Os casos de linfomas alimentares em equinos ainda na sua maioria são diagnosticados a partir de achados *post mortem* (Acevedo *et al.*, 2023). A suspeita de linfoma a partir das características macroscópicas observadas no ato cirúrgico do presente relato é compatível com informações de outros autores que recorrem a histopatologia para definir se corresponde a um linfoma e a imuno-histoquímica para conhecimento do imunofenótipo e índice de proliferação tecidual, entendimentos que podem auxiliar em diagnósticos e tratamentos futuros (Durhan *et al.*, 2013; Bacci *et al.*, 2020).

A investigação histopatológica e a imuno-histoquímica realizadas neste relato, apresentaram resultados compatíveis com a literatura atualizada que cita o linfoma intestinal de grandes células-T e a sua localização em segmento do intestino delgado como uma das neoplasias alimentares mais frequentes em equinos (Spaton *et al.*, 2020; Acevedo *et al.*, 2023). Pela contagem de mitoses (8) o linfoma foi considerado de grau médio. O prognóstico para equinos com linfoma intestinal de grau médio, pode variar e é influenciado por vários fatores, incluindo a extensão da doença, a progressão até o diagnóstico, a resposta ao tratamento e as condições específicas de cada caso. Geralmente, o linfoma é considerado uma condição grave em equinos, e o prognóstico varia de reservado a desfavorável (Luethy *et al.*, 2019). A presença de infiltração nos linfonodos mesentéricos observada no relato pode ser considerada como metastática, o que é comumente registrada no linfoma alimentar (Miglio *et al.*, 2019)

Apesar da incidência de linfomas ser relativamente alta, as evidências de respostas satisfatórias a tratamentos ainda são escassas, entretanto Luethy *et al.* (2019) informaram que a quimioterapia pode ser utilizada com sucesso

no tratamento de equinos com linfoma para alcançar a remissão e potencialmente aumentar o tempo de sobrevida, porém os resultados provavelmente dependerão da distribuição anatômica e o estágio em que a doença foi diagnosticada. Neste contexto, vale ressaltar que as comunicações científicas em grande escala sobre neoplasias alimentares em equinos, limitando-se ou não a breves estudos e relatos, são imprescindíveis para subsídios que auxiliem na gestão integral do manejo terapêutico e de qualidade de vida dos equinos com linfomas alimentares.

Conclusão

Embora raro quando comparado a outras causas, o linfoma intestinal de grandes células-T deve ser associado a enteropatias em equinos e apresenta potencial risco à vida, devendo ser considerado como diagnóstico diferencial nos casos de cólicas em equinos.

Referências

- ACEVEDO H. D.; HASSEBROEK A. M.; LEVENTHAL H. R.; DUHAMEL G. E.; CARVALLO F. R. Colonic T-cell-rich, large B-cell lymphoma associated with equid herpesvirus 5 infection and secondary trans-colonic fistula in a horse. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 35, n. 3, p. 272-277, 2023.
- BACCI, B.; STENT, A. W.; WALMSLEY, E. A.; Equine Intestinal Lymphoma: Clinical – Pathological Features, Immunophenotype, and Survival. *Veterinary Pathology*, Bologna, Italy, v. 57, p. 369-376, 2020.
- DURHAM, A. C. et al. Two Hundred Three Cases of Equine Lymphoma Classified According to the World Health Organisation (WHO) Classification Criteria. *Veterinary Pathology*, Bologna, Italy, n. 1, p. 86-93, 2013.
- GRAVENA, K. et al. Linfoma mediastinal em equino – Relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Jaboticabal, SP, v. 70, n. 1, p. 57-63, 2018.
- HENSON, K. L. et al. Immunohistochemical Characterization of Estrogen as Progesterone Receptors in Lymphoma of Horses. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 29, n. 2, p. 40-46, 2000.
- HILLYER M.H.; MAIR T.S. Recurrent colic in the mature horse: a retrospective review of 58 cases. *Equine Veterinary Journal*, v. 29, n. 6, p. 1-4, 1997.
- KELLEY, L. C.; MAHAFFEY, E. A. Equine Malignant Lymphomas: Morphologic and Immunohistochemical Classification. *Veterinary Pathology*, Georgia, GE, v. 35, p. 241-252, 1998.
- KNOWLES, E. J.; TREMAINE, W. H.; PEARSON, G. R; MAIR, T. S. A data base survey of equine tumours in the United Kingdom. *Equine Vet. J.*, v. 48, p. 280-284, 2015.
- LUETHY, D. et al. Retrospective evaluation of clinical outcome after chemotherapy for lymphoma in 15 equids (1991-2017). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 33, n. 2, p. 953-960, 2019.
- MEICHNER, K. et al. Extreme lymphocytosis with myelomonocytic morphology in a horse with diffuse large B-Cell lymphoma. *Veterinary Clinical Pathology*, North Carolina, NC, v. 46, p. 64-71, 2017.
- MIGLIO, A. et al. Clinical and immunophenotypic findings in 4 forms of equine lymphoma. *Canadian Veterinary Journal*, v. 60, n. 1, p. 33-40, 2019.
- MUNOZ, A.; RIBER, C.; TRIGO, P.; CASTEJON, F. Neoplasias hematopoiéticas em cavalos: distúrbios mieloproliferativos e linfoproliferativos. *Journal Equine Science*, v. 20, p. 59-70, 2009.

PERRY, L. R. *et al.* Lymphomatosis as a Cause of Abdominal Pain and Distension in Two Adult Horses. *J. Equine Vet. Sci.*, v. 120, p. 104193, 2023.

PIEREZAN, F. Prevalência das doenças de equinos no Rio Grande do Sul. 2009. **Dissertação (Dissertação em Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria**, Santa Maria, 2009.

SPANTON, J. A. *et al.* Intestinal neoplasia: A review of 34 cases. *Equine Veterinary Education*, v. 32, n. 3, p. 155-165, 2020.

SANZ, M. G.; SELLON, D. S.; POTTER, K. A. Primary epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma as a cause of diarrhea in a horse. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 51, n. 5, p. 522-524, 2010.

SILVA, L. A. F. *et al.* Multicentric Lymphoma in a Brazilian Warmblood Horse – Case report. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, Niterói, RJ, v. 34, n. 4, p. 393-396, 2016.

TAINTOR, J.; SCHLEIS, S. Equine lymphoma. Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Auburn University. *Equine Veterinary Education*, Alabama, USA, 2011.

TAYLOR, S. D. *et al.* Intestinal Neoplasia in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 20, 2006.