ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EM CÃES

Antonieta Lourenia Gomes

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP

Junho - 2020

Antonieta Lourenia Gomes

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EM CÃES

Revisão de literatura apresentada a Academia de Ciências e Tecnologia como parte da exigência para obtenção do certificado de conclusão do curso de Pós-Graduação Lato-Sensu no nível de Especialização em Hematologia e Banco de Sangue.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP

Junho - 2020

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO---------- 05

II. REVISÃO DE LITERATURA---------- 07

II.1 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EM CÃES---------- 07
II.1.1 Definição e Etiologia ---------- 07
II.1.2 Sinais Clínicos ---------- 07
II.1.3 Alterações Laboratoriais ---------- 08
II.1.4 Diagnóstico ---------- 09
II.1.5 Tratamento ---------- 09

III. CONCLUSÃO ---------- 11

IV. BIBLIOGRAFIA ---------- 12

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EM CÃES

Resumo: Leucemias são alterações neoplásicas nas células hematopoiéticas podendo ser classificadas em linfoides ou mielóides de acordo com o tipo celular envolvido. As Leucemias linfoides se dividem em Leucemia Linfoblástica Aguda quando as células anormais são os linfoblastos e Leucemia Linfocítica Crônica que caracteriza-se por uma proliferação anormal de linfócitos T maduros (dois terços dos casos) que ocorre inicialmente no sangue periférico e com o avanço da doença pode atingir a medula óssea substituindo-a quase por completo. É pouco comum em cães e ocorre em animais a partir de dez a doze anos de idade. Pode ser assintomática e seu diagnóstico por vezes é acidental no momento da realização do hemograma. No entanto em casos mais avançados ocorrem alterações como hepatoesplenomegalia, aumento de linfonodos, hiporexia, mucosas hipocoradas, linfocitose de moderada a alta, anemia e trombocitopenia. O diagnóstico diferencial deve ser feito com doenças infecciosas que causem quadro semelhante como na Erlichiose crônica. Os linfócitos neoplásicos contêm núcleo pequeno, redondo, com cromatina condensada, nucléolo não aparente, citoplasma basofílico escasso e são morfologicamente indistinguíveis dos normais, por isso somente a avaliação morfológica destas células pode não ser suficiente, sendo necessárias técnicas de imunofenotipagem por citometria. O tratamento deve ser realizado analisando-se cada caso individualmente e pode variar desde um acompanhamento hematológico mensal ou bimestral até o uso de fármacos antineoplásicos como o Clorambucil e a Ciclofosfamida. A terapia é somente paliativa uma vez que não ocorre remissão total da doença e o tempo de vida dos animais varia de um a três anos de idade.

Palavras Chave: Leucemia, cães, linfócitos maduros

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN DOGS

Abstract: Leukemias are neoplastic changes in hematopoietic cells that can be classified into lymphoid or myeloid according to the cell type involved. Lymphoid leukemia is divided into Acute Lymphoblastic Leukemia when the abnormal cells are the lymphoblast and Chronic Lymphocytic Leukemia which is characterized by an abnormal proliferation of mature T lymphocytes (two thirds of the cases) that occurs initially in the peripheral blood and with the progression of the disease it can reach the bone marrow replacing it almost completely. It is uncommon in dogs and occurs in animals from ten to twelve years of age. It can be asymptomatic and its diagnosis is sometimes accidental at the time of the complete blood count. However, in more advanced cases, alterations such as hepatosplenomegaly, enlarged lymph nodes, hyporexia, pale mucous membranes, moderate to high lymphocytosis, anemia and thrombocytopenia occur. The differential diagnosis must be made with infectious diseases that cause a similar condition as in chronic Ehrlichiosis. Neoplastic lymphocytes contain a small, round nucleus, with condensed chromatin, non-apparent nucleolus, scarce basophilic cytoplasm and are morphologically indistinguishable from normal, so only the morphological evaluation of these cells may not be sufficient, requiring immunophenotyping techniques by cytometry. Treatment must be carried out by analyzing each case individually and can vary from monthly or bi-monthly hematological follow-up to the use of antineoplastic drugs such as Clorambucil and Cyclophosphamide. Therapy is only palliative since there is no total remission of the disease and the animals' lifespan varies from one to three years of age.

Keywords: Leukemia, dogs, mature lymphocytes

INTRODUÇÃO

A prevalência de neoplasias malignas em cães vem se acentuando ao longo dos anos, sendo responsável por 27% das mortes em animais de raças puras, cuja expectativa de vida aumentou devido a melhoras nas condições de nutrição, controle de doenças, terapias e avanços nas técnicas de diagnóstico (ADAMS et al., 2010; DOBSON, 2013; NEMZEK et al., 2015).

As Leucemias são neoplasias hematopoiéticas com origem tanto na medula óssea quanto no sangue periférico dos cães e se classificam de uma maneira geral em leucemias linfocíticas ou mielóides dependendo do tipo celular envolvido (VAIL; PINKERTON; YOUNG, 2012). Quando a linhagem celular são os linfócitos a forma clínica da doença é chamada de Leucemia linfoide podendo classificada como leucemia linfoblástica aguda (LLA) e linfocítica crônica (LLC), caso a células envolvidas sejam linfoblastos ou linfócitos maduros respectivamente (DA SILVA et al., 2016).

A LLC ocorre em animais com idade mais avançada pois o desenvolvimento da patologia é lento e embora inicialmente a doença possa ser assintomática, com o passar do tempo e o comprometimento intenso da medula óssea alterações hematológicas e clínicas importantes começam a ocorrer (TILLEY; SMITH, 2008). Isto leva a necessidade de intervenção medicamentosa antineoplásica que não irá promover remissão total da doença, mas poderá garantir aos cães uma sobrevida de boa qualidade por até três anos (DE NARD, 2015).

Portanto o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica elucidando a definição e etiologia da doença, raças mais acometidas, sintomas clínicos, alterações laboratoriais, diagnóstico e tratamento.

II.REVISÃO DE LITERATURA

II.1. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EM CÃES (LLC)

II.1.1 Definição e etiologia

Leucemias linfoides são proliferações anormais agudas ou crônicas de linfócitos neoplásicos que se iniciam na medula óssea, eventualmente no baço e podem ou não estar presentes no sangue periférico sendo classificadas como Leucemia linfoblástica aguda (LLA) e Leucemia linfocítica crônica (LLC) de acordo com o estágio de desenvolvimento das células afetadas (VAIL; PINKERTON; YOUNG, 2012).

Embora a incidência das Leucemias seja desconhecida em cães (GARDNER; FENGER; LONDON, 2016), sabe-se que a LLC é mais comum que a LLA e nela as células neoplásicas são linfócitos maduros típicos que aparecem em grande quantidade no sangue periférico e posteriormente na medula óssea quando a doença já se encontra em estágio avançado (LATIMER; MAHAFFEY; PRASSE, 2003; COWELL et al., 2009; VAIL; PINKERTON; YOUNG, 2012).

As células afetadas em 70% dos casos são os linfócitos T e a doença é considerada rara, de evolução lenta e prognóstico ruim (TIZARD, 2009), sendo que os cães afetados normalmente apresentam mais de sete anos de idade (média entre dez a doze anos), não havendo predileção sexual (COWELL et al., 2009; VAIL; PINKERTON; YOUNG, 2012; SANTANA et al., 2016).

Acredita-se que a etiologia esteja ligada a componentes infecciosos, exposição a agentes radioativos e contaminantes ambientais, predisposição de raças e hereditariedade (SANTANA et al., 2016). As raças mais acometidas, segundo Bromberek et al. (2016) são aquelas de pequeno porte como Bichon Frise, Cocker Spaniel, Dachshund, Maltês, Shih Tzu e Yorkshire, talvez pelo fato destas raças apresentarem um tempo de vida maior, permitindo a oportunidade do desenvolvimento clínico da doença.

II.1.2 Sinais clínicos

A LLC pode ser apresentar de forma assintomática, mas em alguns animais ocorre apetite diminuído, perda de peso progressiva, sangramentos de ponta de orelha, mucosas hipocoradas, linfoadenomegalia e hepatoesplenomegalia (DE NARD, 2015). Em um estudo conduzido por Bromberek et al. (2016) em 491 cães com LLC, 45,8% apresentaram linfoadenopatias periféricas, 50,9% esplenomegalia, 28,7% hepatomegalia, 23,3% linfoadenopatias viscerais e somente em 3% havia presença de massa no mediastino.

II.1.3 Alterações laboratoriais

No hemograma pode ser encontrada leucocitose de moderada a intensa (> 30.000 até mais de 100.000 leucócitos/ μℓ), sendo a maioria linfócitos neoplásicos embora haja exceções e pode-se notar hemácias e plaquetas em estágio imaturo, sugerindo envolvimento da medula óssea (COWELL et al., 2009; VAIL; PINKERTON; YOUNG, 2012). Com o avanço da doença as células neoplásicas podem substituir a medula normal e ocorre anemia e trombocitopenia leves, monocitose, eosinofilia, basofilia e neutropenia (LATIMER; MAHAFFEY; PRASSE, 2003; COWELL et al., 2009).

O número de linfócitos maduros típicos e pequenos no sangue periférico pode variar de 15.000/ μℓ até mais que 100.0000/ μℓ e eles contêm núcleo pequeno, redondo, com cromatina condensada, nucléolo não aparente e citoplasma basofílico escasso, podendo apresentar em alguns casos citofagia e eritrofagia, (WORKMAN; VERNAU, 2003; COWELL et al., 2009; DE NARD, 2015; ROUT; AVERY, 2017; SANTANA et al., 2016). Vail; Pinkerton; Young, (2012) ressaltam que as células neoplásicas são morfologicamente indistinguíveis de linfócitos pequenos normais no exame citológico, sendo necessário imunofenotipagem por citometria de fluxo e ensaios moleculares para diferenciação.

Tasca et al, (2009) conduziram uma pesquisa com 210 amostras de sangue periférico de cães onde avaliaram a morfologia das células em esfregaço sanguíneo e através de imunofenotipagem por citometria e encontraram 61 animais com LLC, sendo que a maioria apresentava Linfócitos T de variados tamanhos, com citoplasma levemente basofílico de escasso a abundante e contendo grânulos azurófilos, 75% apresentaram anemia, 15% trombocitopenia, não sendo observado neutropenia.

II.1.4 Diagnóstico

É realizado através dos sinais clínicos e laboratoriais como linfonodos aumentados, hepatoesplenomegalia, anemia (hematócrito < 35%) normocítica, normocrônica não regenerativa, trombocitopenia (110.000 a 190.000 plaquetas/µℓ), linfocitose persistente (> 30.000 a 100.000 leucócitos/µℓ), e um número excessivo de linfócitos pequenos e maduros na medula óssea (>= 30% de todas as células nucleadas) (WORKMAN; VERNAU, 2003; LATIMER; MAHAFFEY; PRASSE, 2003; DE NARDI, 2015).

Um sistema de estadiamento clínico usado em pacientes humanos pode ser adaptado para cães (SANTANA et al., 2016):

Estádio zero: - linfocitose, contagem absoluta de linfócitos >= 15.000/µℓ e proporção de linfócitos em medula óssea hipercelular ou normocelular < 40%;

Estádio I: linfocitose e linfonodos aumentados;

Estádio II: linfocitose e hepato e/ou esplenomegalia;

Estádio III: linfocitose e anemia com hemoglobina < 7g/dia;

Estádio IV: linfocitose com número de plaquetas < 100.000/ µℓ, podendo ou não haver aumento de linfonodos e hepatoesplenomegalia.

O diagnóstico diferencial deve ser realizado para outras doenças que levam a aumento de linfócitos como hipoadrenocorticismo, Erlichiose crônica (leve a moderada linfocitose, anemia e trombocitopenia) e episódios de vacinação. (LATIMER; MAHAFFEY; PRASSE, 2003; WORKMAN; VERNAU, 2003; BOES; DURHAM, 2017).

II.1.5 Tratamento

Segundo De Nardi, (2015) depende dos sinais clínicos e hematológicos, caso o animal não apresente alterações significativas pode-se optar por um acompanhamento mensal ou bimestral e deve-se entrar com terapia antineoplásica se o cão apresentar anemia, trombocitopenia, mais que 60.000 linfócitos/µℓ na contagem leucocitária, hepatoesplenomegalia e linfonodos aumentados. Inicialmente a droga de escolha é o

Clorambucil na dose de 0,2 mg/Kg ou 6 mg/m^2 VO SID por 7 a 14 dias sempre em jejum para melhora da absorção do fármaco. Posterior a este período a dosagem pode ser reduzida pela metade diariamente e para manutenção a longo prazo 2,0 mg/m^2 VO SID de dois em dois dias.

Ainda de acordo com De Nardi, (2015) corticosteroides como a prednisona podem ser administrados na dose de 1 mg/VO/SID concomitantemente devido a sua ação linfocitolítica. Em estágios mais avançados, quando a medula óssea está muito comprometida por células neoplásicas levando a neutropenia, trombocitopenia e anemia pode-se usar a ciclofosfamida na dose de 50 mg/m^2 VO SID por quatro dias associado a prednisona 20mg/m^2 a cada dois dias. Se ambos os tratamentos falharem usa-se o tratamento para linfoma.

Santana et al., 2016 sugerem dois outros protocolos de tratamento:

Tratamento um:
Clorambucila: 0,2 mg/kg, VO, SID, por sete a 14 dias; Posteriormente 0,1 mg/kg, VO, continuamente, ou 2 mg/m^2, dias alternados;
Prednisona: 30 mg/m^2, VO, SID, por sete dias; Após este período 20 mg/m^2, VO, SID, por sete dias e depois 10mg/m^2, VO, dias alternados.

Tratamento dois:
Vincristina: 0,02 mg/kg, IV, por semana (três semanas)
Clorambucila: 0,2 mg/kg, VO, SID, por sete dias; Posteriormente 0,1 mg/kg, VO, SID, continuamente ou 0,2 mg/m^2, VO, em dias alternados
Prednisona: 30 mg/m^2, VO, uma vez ao dia, por 7 dias; Após este período 20 mg/m^2, VO, uma vez ao dia, por sete dias e depois 10mg/m^2, VO, em dias alternados, de modo contínuo.

III.CONCLUSÃO

A prevalência de Leucemia Linfocítica Crônica em cães é ainda desconhecida, mas sabe-se que a doença tem uma evolução lenta e pode passar desapercebida por ser assintomática em alguns casos. Portanto torna-se imprescindível a avaliação hematológica periódica em cães a partir dos sete anos de idade, permitindo um diagnóstico precoce e a escolha de um protocolo de tratamento adequado a cada caso e embora não haja remissão completa da doença pode-se aumentar o tempo de sobrevivência destes animais com uma boa qualidade de vida.

IV. BIBLIOGRAFIA

ADAMS, V.J.; EVANS, K. M.; SAMPSON, J.; WOOD J.L.N. Methods and Mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, p. 512-524, 2010.

BOES, Khatie M.; DURHAM, Amy C. Bone Marrow, Blood Cells, and the Lymphoide/Lympatic System. In: ZACHARY, James F. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. Elsevier, 2017. P. 724-804.

BROMBEREK, J. L.; ROUT, E.D.; AGNEW, M.R.; YOSHIMOTO, J.; MORLEY, P.S.; AVERY, A.C. Breed Distribution and Clinical Characteristics of B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v.30, p. 215-222, 2016.

COWELL, Rick L.; TYLER Ronald D.; MEINKOTH, James H.; DENICOLA Dennis B. **Diagnóstico Citológico e Hematologia de Cães e Gatos**. Terceira edição. São Paulo: Editora Medivet, 2009. p. 417-419.

DA SILVA, Letícia; DIETZE, Wendel; SOARES COSTA, César Augusto; COSTA ALLGAYER, Mariângela; WITZ, Maria Inês. Leucemia linfoblástica aguda e aspectos microscópicos: relato de caso. **Revista Veterinária em Foco**, v. 14, n. 1, p. 3-9, 2016.

DE NARDI, Andrigo Barboza.Oncologia. In: CRIVELLENTI, Leandro Z.; BORIN-CRIVELLENTI, Sofia. **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**. São Paulo: Editora Medvet, 2015 P.738-740.

DOBSON, Jane M. Breed-Predispositions to Cancer in Pedigree Dogs. **ISRN Veterinary Science**, v. 2013, p. 1-23, 2013.

GARDNER, Heather L.; FENGER, Joelle M.; LONDON, Cheryl A. Dogs as a Model for **Cancer. Annu Rev Anim Biosci**, v. 4, p.199-222, 2016

LATIMER, Kenneth; MAHAFFEY, Edward; PRASSE, Keith W. **Clinical Pathology**. Fourth Edition.Iowa: Iowa State Press, 2003.p 46-59.

NEMZEK, Jean.A.; LESTER Patrick A.; WOLFE A.Marissa; DYSKO, Robert C.; MYERS-JR,Daniel D. Biology and Diseases of Dogs. In: FOX, James.; ANDERSON, Lynn.; OTTO, Glen; PRITCHETT-CORNING, Kathleen, WHARY, Mark. **Laboratory Animal Medicine**. Elsevier, 2015. P.511-554.

ROUT, Emily D.; AVERY Paul R. Lympoide Neoplasia: Correlations Between Morfology and Flow Cytometry. **Veterinary Clinics Small Animals**, v. 47, p. 53-70, 2017.

SANTANA, Aureo Evangelista, SEKI, Meire Christina; GAMA, Fernanda G. V.; SOBREIRA, Márcia F. R.; SANTANA, Lucas A. S. Neoplasias do sangue e dos órgãos formadores do sangue. In: DALECK, Carlos Roberto; DE NARDI, Andrigo Barboza. **Oncologia em cães e gatos.** Segunda edição. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2016.

TASCA, Silvia; CARLI, Erika; CALDIN, Marco; MENEGAZZO, Lucia; FURLANELLO, Tommaso; GALEGO, Laia Solano. Hematologic abnormalities and flow cytometric immunophenotyping results in dogs with hematopoietic neoplasia: 210 cases (2002–2006). **Veterinary Clinical Pathology**, v. 38, p. 2-12, 2009

TILLEY, Larry Patrick; SMITH, Francis W. K. **Consulta Veterinária em 5 minutos**. 3 ed. São Paulo: Editora Manole, 2008. P.900-901.

TIZARD, Yan R. **Imunologia Veterinária: uma introdução**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2009. P. 417-418.

VAIL, David M.; PINKERTON, Marie; YOUNG, Karen M. Hematopoietic Tumors. In: WITHROW, Stephen J.; VAIL, David M.; PAGE, Rodneu L. **Small Animal Clinical Oncology.** Elsevier, 2012. P.688-772.

WORKMAN, Heather; VERNAU, William. Chronic lymphocytic leucemia in dogs and cats: the veterinary perspective. **Veterinary Clinics Small Animals,** v. 33, p. 1.379-1399, 2003