



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA
HOSPITAL VETERINÁRIO**

MONOGRAFIA

Apresentada pelos alunos de Especialização

“Treinamento em Serviço em Medicina Veterinária
UFPR- H.V.”

2008-2009

Leucemia linfocítica crônica em cão: RELATO DE CASO

Aluno: Kemy Tokuno

Leucemia linfocítica crônica em cão

Chronic lymphocytic leukemia in dog

RESUMO: Um cão da raça Basset Hound, de 12 anos, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, com histórico de cistite recorrente há um ano devido a uma retenção urinária causada pela paraplegia dos membros posteriores. Os exames hematológicos periódicos revelaram anemia (Ht: 20%) normocítica normocrômica não-regenerativa, trombocitopenia (80.000 plaquetas/ μ L) e uma acentuada linfocitose com os valores de 16.470 a 465.850 linfócitos/ μ L. O exame ultra-sonográfico revelou hepatoesplenomegalia e nódulos em baço sugestivo de neoplasia infiltrativa. Através dos resultados hematológicos e histopatológico foi possível diagnosticar que o animal tinha leucemia linfocítica crônica e linfoma multicêntrico.

Palavras-chave: cão, leucemia linfocítica crônica, hematologia.

ABSTRACT: A twelve year old Basset Hound went to the Veterinary Hospital in University Federal do Parana, Curitiba, Brazil, with a history of recurrent cystitis for a year due to a urinary retention caused by paraplegia of the hindquarters. The blood tests showed nonregenerative normocytic normochromic anemia (PVC: 20%), thrombocytopenia (80,000 platelets/ μ L) e marked lymphocytosis ranging from 16,470 to 465,850 lymphocytes/ μ L. The ultrasound showed hepatosplenomegaly and spleen nodules suggesting infiltrative neoplasia. Based on the hematology and histopathology results the diagnoses were chronic lymphocytic leukemia and multicentric lymphoma.

Key-words: dog, chronic lymphocytic leukemia, hematology.

INTRODUÇÃO

Leucemias são neoplasias malignas que se originam nas células precursoras hematopoéticas da medula óssea (NELSON, 2001).

As leucemias são classificadas de acordo com a linhagem celular a partir da origem da neoplasia. A leucemia mielóide refere-se à neoplasia originária de células que normalmente dão origem a eritrócitos, granulócitos, monócitos e megacariócitos. Leucemia linfóide refere-se às neoplasias oriundas de células que normalmente dão origem a células T, B ou NK (WORKMAN, 2003; VAIL, 2001a). Leucemias linfóides são definidas como neoplasias malignas de linfócitos, originárias a partir da medula óssea e podem ser divididas em leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC), dependendo do estágio de maturação das células neoplásicas (MOULTON, 1990; COUTO, 2003). A LLC produz células maduras que são morfológicamente normais, como pequenos linfócitos, por outro lado a LLA provém de células imaturas resultando em células morfológicamente semelhantes a células blásticas (PRESLEY, 2006).

A LLA é uma doença de progressão rápida de início súbito. A LLC é uma doença de um longo curso, que se manifesta durante um período de vários meses até anos. Afeta cães e gatos e a idade média dos cães com LLC é de aproximadamente 10 a 12 anos (PRESLEY, 2006). Não há predileção sexual e de raça, embora Pastores alemães e Golden Retrievers estivessem representados em mais de um estudo (MCDONOUGH, 2000).

Os sinais clínicos da LLC são relativamente inespecíficos e incluem letargia, anorexia, febre, vômito, diarreia, poliúria/polidipsia. Achados físicos podem incluir leve a moderada linfadenomegalia periférica e hepatoesplenomegalia (WELLMAN, 1999). Em até 50% dos casos, não existem sinais clínicos no momento do diagnóstico e a LLC é diagnosticada em uma avaliação hematológica rotineira (BROOKS, 2007). A alteração mais freqüente no exame hematológico é a leucocitose devido à leve a acentuada linfocitose. A contagem de

linfócitos pode variar de 6.000 a mais de 100.000/ μ L (HELFAND, 2000; COUTO, 2003). A anemia é muito comum, afetando cerca de 80% dos cães, e trombocitopenia leve ocorre em até 50% dos cães afetados com LLC, apresentando números de plaquetas abaixo de 100.000/ μ L (LEIFER, 1986; NELSON, 2001).

MATERIAL E MÉTODOS

Um cão macho, da raça Basset Hound, de 12 anos de idade foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (HV-UFPR) para avaliação de rotina, devido a um quadro de cistite recorrente há um ano, como consequência de uma retenção urinária causada pela paraplegia dos membros posteriores.

Foram solicitados exames complementares que incluíram hemogramas, urinálise, urocultura e bioquímicos de avaliação hepática (enzima alanina amino transferase – ALT) e renal (creatinina). Os hemogramas foram solicitados nas quatro consultas do paciente, sendo considerado o dia zero (0) como a primeira consulta e os dias 90, 107 e 112 como a segunda, terceira e quarta consultas, respectivamente. O exame de ultra-sonografia abdominal foi solicitado na primeira consulta do paciente.

As amostras de sangue foram obtidas por venopunção e acondicionadas em tubos com anticoagulante (EDTA 10%) para realização dos hemogramas, e sem anticoagulante para obtenção do soro e determinação dos parâmetros bioquímicos. Os hemogramas, a proteína plasmática total (PPT) e a contagem de plaquetas foram realizadas segundo JAIN (1993). As análises bioquímicas foram determinadas em sistema bioquímico semi-automático CELM SBA-200.

As amostras de urina para urinálise e urocultura foram obtidas por cistocentese.

Foi realizada ultra-sonografia abdominal como auxílio à conduta diagnóstica e terapêutica.

RESULTADOS

Os resultados das análises hematológicas e da proteína plasmática total estão na TABELA 1.

No primeiro hemograma (Dia 0) constatou-se leucocitose com linfocitose. A urinálise demonstrou aumento da densidade e do pH, presença de grande quantidade de bactérias (+++), eritrócitos (10-20/campo) e leucócitos (24/campo). Na urocultura foi verificada presença de *Pseudomonas aeruginosa*. Os parâmetros bioquímicos foram ALT (77,0 UI/L) e creatinina (0,6 mg/dL), considerados dentro dos valores de referência.

O protocolo terapêutico foi com ceftriaxona (20mg/Kg /BID). No retorno verificou-se anorexia, vômitos esporádicos e diarreia. Na avaliação clínica não foram observadas alterações.

No segundo hemograma (Dia 90) constatou-se anemia normocítica e normocrômica não-regenerativa, acentuada leucocitose e linfocitose com 4% de linfoblastos, com desvio nuclear de neutrófilos à esquerda (DNNE) degenerativo, eosinofilia e trombocitopenia. Devido às alterações hematológicas foi indicada a punção de medula óssea. Na avaliação ultra-sonográfica observou-se fígado aumentado de tamanho e baço aumentado com contornos irregulares e entremeado nodular difuso, apresentando nódulos hipo/anecóicos, um localizado no corpo medindo 0,7x0,3cm e outro em cauda medindo 1,4x1,5cm. A imagem verificada no baço foi sugestiva de neoplasia infiltrativa, sendo indicada a exérese cirúrgica. A exérese neoplásica e a punção de medula óssea não foram realizadas devido ao estado clínico do animal.

No terceiro hemograma (Dia 107) constatou-se anemia normocítica e normocrômica não-regenerativa, acentuada leucocitose, neutrofilia, linfocitose marcante com aumento de linfoblastos para 8% e hipoproteinemia. O animal permanecia com trombocitopenia (80.000

plaquetas/ μL). Na avaliação física do animal foi observado aumento dos linfonodos. Foi realizada a transfusão de sangue total.

No quarto hemograma (Dia 112) persistiu a anemia normocítica e normocrômica, leucocitose, neutrofilia, linfocitose com 16% de linfoblastos e trombocitopenia.

O animal veio a óbito quatro dias após a quarta consulta (dia 112).

TABELA 1- HEMOGRAMAS DE UM CÃO COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA. CURITIBA - 2008.

	Dia 0		Dia 90		Dia 107		Dia 112		Valores de Referência *	
ERITROGRAMA										
Eritrócitos (milhões/ μL)	5,7		4,5		4,7		3,6		5,5 a 8,5	
Ht (%)	40		32		27		20		37 a 55	
Hb (g/dL)	13		11		9		7		12 a 18	
VGM (μm^3)	70		71		57		56		60 a 77	
CHGM (%)	32		34		33		35		32 a 36	
Observações	c/d		d		a/b		a/d		-	
LEUCOGRAMA										
Leucócitos ($/\mu\text{L}$)	27.000		187.500		473.100		605.000		6.000 a 17.000	
	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs
Segmentados	36	9.720	4	7.500	8	37.848	7	42.350	60-77	3.000 a 11.500
Bastonetes	0	0	4	7.400	0	0	0	0	0 a 3	0 a 300
Metamielócitos	0	0	2	3.750	0	0	0	0	0	0
Linfócitos	61	16.470	89	166.875	84	397.404	77	465.850	12 a 30	1.000 a 4.800
Eosinófilos	2	540	1	1.875	0	0	0	0	2 a 10	100 a 1.250
Monócitos	1	270	0	0	0	0	0	0	3 a 10	150 a 1.350
Basófilos	0	0	0	0	0	0	0	0	Raros	Raros
Observações	-		4%(e)		8%(e)		16%(e)		-	
PPT (g/dL)	6,8		6,2		5,6		6,0		6,0 a 8,0	
Plaquetas ($/\mu\text{L}$)	-		180.000		80.000		80.000		200.000 a 500.000	

Ht. - hematócrito; Hb. - hemoglobina; Abs.- valores absolutos dos leucócitos; a - anisocitose; b - hipocromia; c - policromatofilia (01/campo); d - corpúsculos de Howell-Jolly; e- linfoblastos; PPT- proteína plasmática total. * Valores de referência: JAIN, 1993.

DISCUSSÃO

A linfocitose absoluta é o principal critério diagnóstico para LLC nos cães (NELSON, 2001). Segundo BROOKS (2007), PRESLEY (2006), NELSON (2001) e COUTO (2003), contagens de linfócitos acima de 20.000/ μL são quase patognomônicas de LLC. Neste caso

confirma-se o diagnóstico nos hemogramas dos dias 90, 107 e 112, que apresentaram em suas contagens absolutas os valores 166.875, 397.404 e 465.850 linfócitos/ μL , respectivamente. Na LLC a contagem de linfócitos pode variar de 6.000 a mais de 100.000 linfócitos/ μL (COUTO, 2003; HELFAND, 2000; BIENZLE, 2003). Os linfócitos na LLC são geralmente maduros, pequenos a médios, com cromatina condensada (VAIL, 2004b), mas em alguns casos até 20% dos linfócitos neoplásicos parecem imaturos (WELLMAN, 1999), como neste caso onde se observou presença de 4%, 8% e 16% de linfoblastos no segundo, terceiro e quarto hemogramas, respectivamente. Nos mesmos hemogramas constatou-se anemia normocítica e normocrômica não-regenerativa pela ausência de policromatofilia em mais de três dias e trombocitopenia. A anemia é muito comum, afetando cerca de 80% dos cães com LLC (COUTO, 2003; NELSON, 2001) e geralmente é normocítica normocrômica não-regenerativa. A trombocitopenia também é comum, com até 50% dos cães afetados com LLC apresentando plaquetas abaixo de 100.000/ μL (LEIFER, 1986; MCDONOUGH, 2000).

Os primeiros sinais clínicos apresentado pelo paciente foram inespecíficos como anorexia, vômitos esporádicos e diarreia assim como aumento de fígado, baço na segunda consulta (dia 90) e linfadenomegalia na penúltima consulta (dia 107). Nos pacientes com LLC os sinais clínicos são geralmente não específicos e estão presentes em aproximadamente metade dos cães e incluem letargia, anorexia, vômito, diarreia e poliúria/polidipsia. Os achados do exame físico nesses cães incluem ligeira a moderada linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia (WELLMAN, 1999). A esplenomegalia é o achado mais comum, ocorrendo em aproximadamente 70% dos cães afetados, enquanto hepatomegalia ocorre em 40% a 50% dos casos (LEIFER, 1986).

O animal veio a óbito e realizou-se a necropsia. No exame histopatológico foi constatada a presença de linfoma em baço, fígado, medula óssea, em vasos do coração e cérebro, diagnosticando-se assim como um linfoma multicêntrico.

Um evento terminal em cães com LLC é o desenvolvimento de um linfoma de grandes células difusas denominado *síndrome de Richter*, caracterizada por linfadenopatia e hepatoesplenomegalia generalizadas e volumosas (NELSON 2001). Uma vez desenvolvido esse linfoma multicêntrico a expectativa de vida dos cães é em média de 10 semanas após o diagnóstico do tumor, mas muitos cães morrem antes (MOULTON e HARVEY, 1990). A distinção entre linfoma e leucemia linfocítica é, muitas vezes, difícil, ou até mesmo impossível em alguns casos. Quando há infiltração da medula óssea, a aparência é indistinguível nas duas condições e impossível saber se a proliferação iniciou na medula óssea ou ocorreu metástase (LEIFER, 1986; RAPAPORT, 1990).

Mais de 90% dos cães com linfoma são normais hematologicamente e geralmente possuem moderada a acentuada linfadenomegalia e baixa contagem de linfócitos (MOULTON e HARVEY, 1990; WELLMAN, 1999). O número de linfócitos neoplásicos circulantes pode ser tão baixo que são até desconsiderados na avaliação de rotina (WELLMAN, 1999).

A identificação das anormalidades hematológicas neste cão, como leucocitose linfocítica extrema, anemia normocítica normocrômica não-regenerativa e trombocitopenia tem como diagnóstico a leucemia linfocítica crônica.

CONCLUSÃO

Os resultados presentes no exame físico como linfadenopatia e hepatoesplenomegalia e dos hemogramas como leucocitose linfocítica extrema, anemia normocítica normocrômica não-regenerativa, trombocitopenia juntamente com o resultado histopatológico permitem concluir que o animal tinha leucemia linfocítica crônica e linfoma multicêntrico.

REFERÊNCIAS

BIENZLE, D.; Hematopoietic neoplasia, in LATIMER, K. (ed): **Duncan and Prasse's Veterinary laboratory medicine: clinical pathology**. 4rd ed Ames: Iowa State University Press, 2003. pp 80-90.

BROOKS, W. C.: Lymphocytic Leukemia in Dogs: **The Pet Health Care Library**, 2007. Online. Acesso em 20 dez. 2008.

Disponível em: <<http://www.veterinarypartner.com/Content.plx?P=A&A=2518&S=1>>

COUTO, C.G; Leukemias, in COUTO, C.G. (ed): **Small Animal Internal Medicine**. St. Louis, Mosby, 2003. pp 1134-1138.

HELFAND, S.C.; MODIANO, J. F.: Chronic Lymphocytic Leukemia, in FELDMAN B. F., JAIN, N.C. (eds): **Schalm's Veterinary Hematology**. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 638-641.

JAIN, Nemi C.: **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.

LEIFER, C.E.; MATUS, R.E.: Chronic Lymphocytic Leukemia in the dog: 22 cases (1974-1984). **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.189, n.2, p.214-217, 1986.

MCDONOUGH, S.P.; MOORE P.F.; Clinical, Hematologic, and immunophenotypic characterization of canine large granular lymphocytosis. **Veterinary Pathology**: 637-646, 2000.

MOULTON, J.E; HARVEY, J.W; Tumors of Lymphoid and Hematopoietic Tissue, in **Tumors in Domestic Animals**. Berkeley, University of California Press, 1990, pp 259-307.

NELSON, Richard W.; COUTO, C. Guillermo. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 3ed. 2006.

PRESLEY, Robert H.; MACKIN, Andrew; VERNAU, William. Lymphoid Leukemia in Dogs. Veterinary Learning Systems. **Compendium**. 2006.

RAPAPORT, S I. **Hematologia introdução**. Cap.19: Doença de Hodgkin. 2ed. São Paulo: Roca, 1990. 450p. p:264-275.

WELLMAN, M.L.; RADIN, M.J.: Bone Marrow Evaluation in Dogs and Cats. Wilmington, Del.: Gloyd Group ; St. Louis : Ralston Purina Co. **Clinical Handbook Series**, 1999.

WORKMAN, H.C.; VERNAU, W.: Chronic Lymphocytic Leukemia in Dogs and Cats: The veterinary perspective. **Vet Clin North Am Small Animal Pract** 1379-1399, 2003.

VAIL, D.; MacEWEN, E.G.; YOUNG, K.: Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemias, in Withrow M.E. (ed): **Small Animal Clinical Oncology**. Philadelphia, WB Saunders, 2001a, pp558-583.

VAIL, D.: Tumores Hematopoiéticos, in ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004b.