



LINFOMA MEDIASTINAL EM UM FELINO FeLV POSITIVO - RELATO DE CASO

ANDRIELE HORBACH; GABRIELA SANDRIN TOMASI; GABRIELA DIAS KRAUZE;
LEANDRO GOIS DE ALMEIDA; ANTONELLA SOUZA MATTEI

RESUMO

A leucemia felina, doença viral causada por um retrovírus que acomete os linfócitos e monócitos, pode causar viremia persistente, que gera imunossupressão, anemia e linfomas. O linfoma mediastinal é um dos mais comuns, caracterizado pela proliferação de linfócitos malignos, formando massas tumorais. O objetivo deste relato foi destacar a importância do reconhecimento precoce do linfoma associado à FeLV para um tratamento adequado. A paciente descrita, uma fêmea, felina, de 3 anos, pesando 3,6 kg, castrada e sem raça definida, que não havia sido testada anteriormente para retrovírus, foi apresentada com apatia, sonolência, anorexia, êmese e adipsia há cerca de dois dias. Durante o exame físico, foi constatada hipofonese cardíaca, levando à realização de uma ultrassonografia torácica, que revelou presença de efusão pleural. A paciente foi internada e submetida a uma toracocentese para coleta e drenagem do líquido, que foi enviado para análise bioquímica e citopatológica. Os resultados comprovaram presença de exsudato asséptico associado a uma efusão pleural de origem maligna. A paciente foi testada para retrovírus, sendo positiva para FeLV. Assim, o diagnóstico foi de linfoma mediastinal associado a esta virose. Na internação, foram realizados hemograma e bioquímica sérica, que mostraram alterações nas enzimas hepáticas, ureia e creatinina. A paciente recebeu tratamento de suporte, e com a melhora clínica recebeu alta e foi encaminhada para atendimento oncológico especializado. No entanto, retornou cinco dias depois com êmese, anorexia e leve polidipsia, sendo novamente internada. Assim, foram realizados exames incluindo ultrassonografia abdominal e hemograma completo. No quinto dia de internação, iniciou-se o tratamento quimioterápico, que constituiu ciclos de vincristina, ciclofosfamida, prednisolona e mitoxantrona, sendo esta posteriormente substituída pela doxorubicina. As sessões foram realizadas com intervalos de uma semana. Durante o tratamento, o hemograma e os sinais clínicos foram rigorosamente monitorados. Após 36 dias do início do protocolo, foi realizada uma radiografia torácica, na qual não revelou alterações. A paciente continuou o tratamento, apresentando melhora dos sinais e remissão da condição. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado do linfoma mediastinal associado à FeLV permitiram um melhor manejo clínico, auxiliados pela compreensão dos sinais clínicos e as complicações desta retrovirose.

Palavras-chave: gato; neoplasia; quimioterapia; diagnóstico; prognóstico.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia felina é uma doença viral causada por um retrovírus da família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Gammaretrovirus* (Azevedo *et al.*, 2022), denominado vírus da leucemia felina (FeLV). Este afeta felinos domésticos e também silvestres (WOAH, 2021). A contaminação se dá pelo contato direto e indireto de um felino saudável com os fluidos corporais de um animal infectado. A transmissão pode ocorrer através de mordeduras, de lambeduras, bem como através da amamentação (Lutz *et al.*, 2009).

No organismo, este retrovírus terá como alvo inicial os linfócitos e monócitos nos tecidos oral e faríngeo, posteriormente migrando para os órgãos periféricos (WOAH, 2021). Sendo mais frequentemente relatada em felinos machos, jovens, com acesso a áreas externas ou de vida livre, não vacinados, em locais com alta densidade populacional e com práticas de higiene deficientes (Lutz *et al.*, 2009).

A viremia persistente desta doença poderá ocasionar imunossupressão, anemia e linfomas, entretanto, enterite crônica, doenças imunomediadas e desordens reprodutivas poderão ocorrer (Lutz *et al.*, 2009). Além disso, essa enfermidade é responsável por aumentar a chance de ocorrência de linfomas em até 62 vezes. A correlação entre o vírus da leucemia felina e o surgimento de linfomas pode ser explicada pela capacidade deste em induzir sua expressão gênica nos tumores em seus estágios iniciais (Silva *et al.*, 2022).

Neste sentido, os linfomas são uma tumoração maligna, que representa 50% dos casos relatados na clínica médica de felinos (Santagostino *et al.*, 2015). Esta neoplasia hematopoiética inicia afetando os órgãos linfoides, mas progride para outros órgãos como fígado, baço e medula óssea (Santos e Batista, 2022). Os linfomas podem ser classificados em multicêntricos, alimentares, tímicos, mediastinais, cutâneos ou extra nodais (Santos e Batista, 2022).

Dentre os linfomas, um dos tipos de maior incidência na clínica é o linfoma mediastinal. Esta formação é caracterizada pela proliferação de linfócitos malignos que irão originar uma massa tumoral, podendo afetar animais de faixas etárias distintas (Santos e Batista, 2022). Os linfomas mediastinais irão envolver órgãos como o timo, mediastino e linfonodos esternalis (Amaral *et al.*, 2016). Este tipo de linfoma provoca nos pacientes acometidos sinais como padrão respiratório restritivo advindo da presença da massa tumoral ou ainda de efusões pleurais (Marques, Saggin, Cerutti, Peixoto, Inkelmann, 2023).

O objetivo deste trabalho foi demonstrar a importância do diagnóstico precoce do linfoma mediastinal em um felino FeLV positivo para estabelecer o tratamento correto.

2 RELATO DE CASO

Foi atendido em um hospital escola veterinário da cidade de Caxias do Sul - RS, um felino, fêmea, castrada, sem raça definida (SRD), de 3 anos de idade, pesando 3,6 kg. Na anamnese, o tutor relatou que o animal apresentava apatia, sonolência, êmese, anorexia e adipsia há, aproximadamente, 2 dias. Além disso, foi relatado que a paciente tinha acesso ao ambiente externo, não era testada para retrovírus e os protocolos de vermifugação e vacinação estavam desatualizados.

No exame físico da paciente foi observada hipofonese cardíaca. Assim, foi realizada uma ultrassonografia torácica, na qual constatou-se a presença de efusão pleural. A partir disso, foi solicitada a internação da paciente para realizar exames complementares, o tratamento de suporte e a toracocentese.

Para a realização da toracocentese foi utilizado *scalp* 23G acoplado a uma torneira de três vias e seringa de 20 ml, sendo realizada a tricotomia e antisepsia com álcool 70°. O acesso foi realizado no 9º espaço intercostal (esquerdo e direito), sendo drenado 140 ml de efusão de coloração avermelhada e aspecto turvo. O material foi enviado para a análise bioquímica e citopatológica. O resultado, foi a presença de moderada à alta celularidade, composta por linfócitos de diferentes tamanhos com núcleos grandes e irregulares, além de cromatina dispersa e nucléolos proeminentes. No citoplasma foram observados pequenos vacúolos e figuras de mitoses atípicas. Além disso, foram observados raros eosinófilos, neutrófilos, macrófagos vacuolizados e moderada quantidade de hemácias. Dessa forma, teve-se o diagnóstico de exsudato asséptico associado a efusão neoplásica por linfoma mediastinal.

Além disso, foi coletado sangue para a realização de hemograma, bioquímica sérica (creatinina, ureia, albumina, alanina aminotransferase [ALT], fosfatase alcalina [FA],

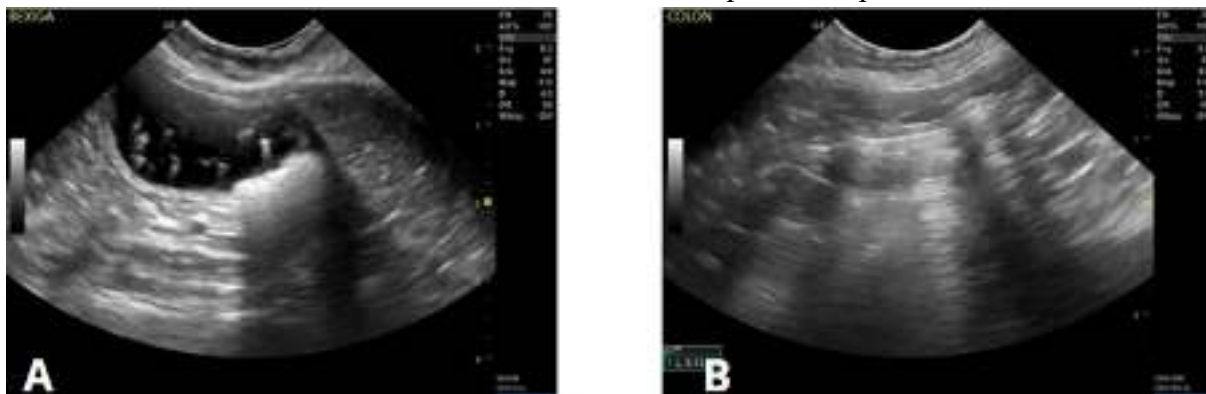
globulinas e proteínas totais) e teste rápido para retrovírus. No hemograma foram observados valores dentro do intervalo de referência para a espécie, entretanto houve presença de linfócitos médios apresentando núcleos irregulares de cromatina grosseira. O exame bioquímico apresentou aumento de ALT (132 UL, valor de referência [VR] - 0 a 83 UL), FA (316 UL, VR - 0 a 93 UL), creatinina (1,82 mg/dL, VR - 0,8 a 1,8 mg/dL) e ureia (138 mg/dL, VR - 10 a 60 mg/dL). O teste rápido para retrovírus foi reagente apenas para FeLV.

Durante a internação foi prescrito o tratamento de prednisolona (2 mg/kg, uma vez ao dia [SID], via oral [VO], durante 2 dias), dipirona sódica (25 mg/kg, SID, via intravenosa [IV], durante 2 dias), mirtazapina (2 mg/kg, a cada 48h, VO, durante 2 dias) e butorfanol (0,2 mg/kg, três vezes ao dia [TID], via subcutânea [SC], durante 2 dias). A paciente permaneceu internada por 2 dias, apresentando melhora clínica satisfatória. Assim, recebeu alta hospitalar e encaminhamento para atendimento especializado oncológico.

Após alta médica, a paciente retornou ao hospital 5 dias depois da primeira consulta apresentando êmese, anorexia e polidipsia. Foi solicitada nova internação para tratamento de suporte e realização de ultrassonografia abdominal, radiografia torácica e hemograma completo para iniciar o protocolo quimioterápico.

A ultrassonografia abdominal apresentou diagnóstico sugestivo de hepatopatia reativa ou processo inflamatório. Na vesícula urinária foi observada presença de cristais (*Figura 1A*). Nas alças intestinais foi constatado espessamento da parede do íleo (0,42 cm), camada muscular espessa na válvula ileocecocolica (0,21 cm), mesentério hiperecogênico adjacente à junção ileocecocolica e cólon ascendente contraído com paredes espessas (0,27 cm) (*Figura 1B*), alterações compatíveis com processo inflamatório intestinal com esteatite adjacente e linfonodo ileocolico discretamente reativo. Os demais órgãos não apresentaram alterações.

Figura 1 - Ultrassonografia abdominal de um felino, fêmea, sem raça definida e de 3 anos com diagnóstico de linfoma mediastinal. A: Vesícula urinária com conteúdo hiperecogênico formador de sombra acústica. B: Cólon ascendente com paredes espessadas.



O segundo hemograma realizado na paciente apresentou alterações no leucograma, sendo observado leucopenia (1.600/ μ L, VR - 5.000 a 19.000/ μ L) por neutropenia (352/ μ L, VR - 2.500 a 12.500/ μ L) e linfocitopenia (896/ μ L, VR - 1.500 a 7.000/ μ L). O felino também apresentou trombocitopenia (70.000/ mm^3 , VR - 200.000 a 500.000/ mm^3), além da presença de extensos agregados plaquetários e fibrina que não permitiram a contagem precisa. Devido à neutropenia, optou-se por esperar para iniciar a quimioterapia. Além disso, a radiografia torácica não foi realizada naquele momento.

Durante a segunda internação da paciente, foi prescrito para tratamento de suporte maropitant (5 mg/kg, SID, IV, durante 5 dias), dipirona sódica (25 mg/kg, SID, IV, durante 5 dias), metadona (0,2 mg/kg, duas vezes ao dia [BID], SC, durante 5 dias), prednisolona (1,2 mg/kg, SID, VO, durante 5 dias), mirtazapina (5 mg/kg, a cada 48h, VO, durante 5 dias),

ampicilina + sulbactam (22 mg/kg, TID, IV, durante 5 dias), filgrastim (0,1 mg/gato, SID, SC, durante 5 dias) e ondansetrona (0,5 mg/kg, BID, IV, durante 5 dias).

Para o monitoramento das alterações do hemograma e perfil bioquímico, os exames foram realizados a cada dois dias. Assim, no primeiro exame foi observada presença de equinócitos (+) no hemograma, leucopenia (1.900/ μ L, VR - 5.000 a 19.000/ μ L) por neutropenia (76/ μ L, VR - 2.500 a 12.500/ μ L) e linfopenia (1.425/ μ L, VR - 1.500 a 7.000/ μ L), além de trombocitopenia (50.000/ mm^3 , VR - 200.000 a 500.000/ mm^3) com presença de agregados plaquetários (+). A creatinina estava dentro dos valores de referência para a espécie. No segundo exame, foi observada anemia normocítica e normocrômica regenerativa (hematócrito = 21%, VR - 24 a 45%; contagem de reticulócitos = 0,12%, VR - < 0,5% indica resposta reticulocitária normal), leucopenia (3.000/ μ L, VR - 5.000 a 19.000/ μ L) por neutropenia (120/ μ L, VR - 2.500 a 12.500/ μ L) com presença de blastos (120/ μ L, VR - 0/ μ L) e trombocitopenia (180.000/ mm^3 , VR - 200.000 a 500.000/ mm^3) com presença de macroplaquetas. No terceiro exame, foi possível observar a persistência da anemia normocítica e normocrômica (hematócrito = 21%, VR - 24 a 45%), leucocitose (67.800/ μ L, VR - 5.000 a 19.000/ μ L) por neutrofilia (56.274/ μ L, VR - 2.500 a 12.500/ μ L) e basofilia (678/ μ L, VR - raros) com presença de neutrófilos tóxicos e blastos (2.034/ μ L, VR - 0/ μ L), além de macroplaquetas (+).

Após 5 dias de internação e logo após a paciente não apresentar neutropenia, foi iniciado o tratamento para o linfoma mediastinal com profissional especializado. Assim, foi prescrito um protocolo quimioterápico com 4 ciclos (16 sessões ao total), sendo que, inicialmente, as sessões eram realizadas semanalmente. O *Quadro 1* indica as sessões que foram realizadas. Antes de cada sessão eram realizados hemogramas para controle das alterações hematológicas.

Quadro 1 – Protocolo quimioterápico realizado na paciente, felina, SRD, de 3 anos com diagnóstico de linfoma mediastinal

Semana	Fármaco utilizado	Dose e via de administração
1º	Vincristina	0,5 mg/m ² ; intravenoso
2º	Ciclofosfamida	50 mg/gato; via oral
3º	Vincristina	0,5 mg/m ² ; intravenoso
4º	Mitoxantrona	5 mg/m ² ; intravenoso
6º	Vincristina	0,5 mg/m ² ; intravenoso
7º	Ciclofosfamida	50 mg/gato; via oral
8º	Vincristina	0,5 mg/m ² ; intravenoso
9º	Doxorrubicina	5 mg/m ² ; intravenoso

Fonte: Autores, 2024.

No início do tratamento quimioterápico, foi prescrito prednisolona (10 mg/gato, SID, via oral, uso contínuo até segundas recomendações). A mitoxantrona foi substituída pela doxorrubicina, pois a paciente não apresentou mais alterações bioquímicas renais (ureia e creatinina).

Na 6º semana, foi realizada a radiografia torácica, nas projeções lateral e ventrodorsal, (36 dias após o início do protocolo quimioterápico) e não foram observadas alterações. Assim, os intervalos entre as sessões passaram para 15 dias.

No total foram realizadas oito sessões quimioterápicas e a paciente seguiu em

tratamento, apresentando melhora significativa dos sinais clínicos, além de remissão neoplásica após o início da quimioterapia. Dessa forma, o prognóstico foi favorável.

3 DISCUSSÃO

O linfoma é a neoplasia mais comum na clínica médica de felinos. Pode acometer gatos de qualquer idade, sexo ou raça (Little, 2018). Um estudo realizado na Inglaterra indicou que a média de idade dos felinos diagnosticados com linfoma mediastinal foi de 3 anos de idade, o que representa 45,4% dos gatos acometidos pela neoplasia (Fabrizio, 2014). No caso descrito, a paciente apresentava a idade descrita na literatura como fator de risco. Além disso, tinha acesso à rua, podendo contaminar outros animais.

As infecções por FeLV estão intimamente relacionadas ao desenvolvimento do linfoma. O comprometimento da imunidade causado pelo vírus contribui para a evolução da neoplasia. Felinos infectados por este vírus tem 62 vezes mais chances de apresentarem um linfoma (Little, 2018; Silva *et al.*, 2022). Estudos indicam que 80% dos felinos acometidos pelo linfoma são positivos para o FeLV (Weiss, 2010). Neste relato, o felino teve resultado reagente para FeLV, fator importante para o desenvolvimento do linfoma mediastinal. Além disso, outro fator associado à formação de linfomas é a presença de uma região do vírus chamada U3-LTR que causa uma ativação gênica que é dependente de NFκB, esta é por sua vez conhecida pela sua relação com fatores de crescimento intimamente relacionados com a proliferação celular, desta forma iniciando a formação dos linfomas (Abujamra *et al.*, 2006).

O diagnóstico definitivo do linfoma mediastinal pode ser feito com base no exame radiográfico, no qual é possível visualizar uma massa em região de mediastino, e principalmente na análise citopatológica (Azevedo *et al.* 2022). O exame citopatológico é feito através de aspirado com agulha fina de um linfonodo aumentado, de tecidos acometidos ou líquidos cavitários. Quando o exame citopatológico é inconclusivo, deve-se realizar um exame histopatológico (Little, 2018). Na análise citopatológica da efusão pleural observa-se elevada celularidade caracterizada por marcada população pleomórfica de células redondas, linfócitos de diferentes tamanhos com núcleo redondo e cromatina condensada (Azevedo *et al.* 2022). No caso descrito, o diagnóstico do linfoma mediastinal foi baseado no exame citopatológico da efusão pleural, porém o exame radiográfico somente pode ser realizado após o início do tratamento oncológico, o que impossibilitou a visualização de alterações relacionadas ao linfoma mediastinal como as que são descritas na literatura.

Pacientes oncológicos devem ter hemograma, contagem de plaquetas e perfil bioquímico avaliados (Jericó *et al.*, 2023). Entre as alterações observadas no hemograma de felinos com linfoma, destaca-se anemia, presença de reticulócitos, leucopenia com neutropenia e linfopenia, monocitose e acentuada trombocitopenia, associada à elevada quantidade de agregados plaquetários (Almeida *et al.*, 2019). A avaliação bioquímica sérica é realizada para identificar possíveis síndromes paraneoplásicas e comorbidades. Estas informações são importantes para estabelecer o prognóstico do paciente e tratamento mais adequado (Jericó *et al.*, 2023). O felino do caso descrito apresentou diversas alterações hematológicas relacionadas à infecção por FeLV e desenvolvimento da neoplasia. A avaliação destes exames complementares foi importante para iniciar o protocolo quimioterápico no momento mais adequado.

Quanto à inflamação intestinal, é de valia ressaltar que felinos FeLV positivos podem apresentar sinais no sistema digestório relacionados com a infecção pelo vírus da leucemia felina. Isto se dá pela relação entre o vírus da FeLV e a destruição das células epiteliais, além da necrose da cripta intestinal provocada pelo vírus (Cobucci *et al.*, 2019), porém para a confirmação a necessidade de exame histopatológico (Siqueira, 2012). No caso descrito, o felino apresentou alterações ultrassonográficas sugestivas de um processo inflamatório intestinal, fator intimamente relacionado à infecção por FeLV, como descrito na literatura.

A quimioterapia sistêmica é a modalidade de escolha para o tratamento do linfoma. Os índices de mortalidade sem o tratamento são próximos a 40% e 75% com 4 e 8 semanas após o diagnóstico, respectivamente (Little, 2018). Porém, não existe um consenso de protocolo ideal (Almeida *et al*, 2019). O protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) resulta em remissão completa em 50 a 75% dos casos. A doxorubicina pode ser incluída no tratamento, seja como parte de um protocolo CHOP (H = doxorubicina) ou como terapia de manutenção (COP sucedido por doxorubicina), porém é um fármaco nefrotóxico e cardiotoxico, sendo contra indicado para felinos com doença renal ou cardíaca. Além da quimioterapia, é importante realizar um tratamento de suporte. Os felinos beneficiam-se com estimulantes de apetite, antieméticos e suporte nutricional adequado. Isso contribui para a melhora da condição corporal e a tolerância ao tratamento (Little, 2018). Neste relato, o protocolo quimioterápico de escolha foi o CHOP, sendo utilizado a mitoxantrona inicialmente, visto que a paciente apresentou ureia e creatinina acima dos valores de referência para a espécie. Após a estabilização do perfil bioquímico, foi utilizado a doxorubicina. Com o protocolo quimioterápico, o felino apresentou melhora dos sinais clínicos, o que indica efetividade do tratamento.

4 CONCLUSÃO

Com o presente relato evidenciou-se a importância do diagnóstico correto para estabelecer o tratamento oncológico da paciente FeLV positivo. Com as sessões quimioterápicas e acompanhamento veterinário, o felino apresentou melhora do quadro clínico e remissão neoplásica, porém ainda está em tratamento. Assim, a quimioterapia contribuiu para um prognóstico favorável e melhora na expectativa de vida da paciente do caso em questão. Além disso, destaca-se que os exames complementares e a terapêutica adequada foram essenciais para garantir maior eficácia do protocolo quimioterápico.

REFERÊNCIAS

- ABUJAMRA, A. L. et al. Leukemia virus long terminal repeat activates NF κ B pathway by a TLR3-dependent mechanism. **Virology**, v. 345, n. 2, p. 390–403, fev. 2006.
- ALMEIDA, T. M. Linfoma leucemizado em felino coinfectado com os vírus da imunodeficiência felina e da leucemia felina: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, n. 1, p. 219-224. 2019.
- AMARAL, C. U. F. et al. Linfoma mediastinal em um felino de oito meses – Relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 13, n. 3, p. 92–92, 2015.
- COBUCCI, G. C. et al. Fatores de risco e sintomatologia clínica associados à infecção pelo FeLV: Estudo caso-controle em um hospital escola veterinário. **Ciência Animal Brasileira**, v. 20, 2019.
- DE AZEVEDO, L. B. et al. Mediastinal Lymphoma in a Cat with Feline Leukemia Virus. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 50, n. 50, 23 abr. 2022.
- FABRIZIO, F. et al. Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n.8, p. 637–644. 2014.

JERICÓ, M. M. et al. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023.

LUTZ, H. et al. Feline Leukaemia: ABCD Guidelines on Prevention and Management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 7, p. 565–574, jul. 2009. LITTLE, S. E. **O gato: medicina interna**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2018.

PEREIRA SIQUEIRA, F. **Doença Inflamatória Intestinal Felina**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/67862/000868860.pdf>>. Acesso em: 8 ago. 2024.

SANTAGOSTINO, S. F. et al. Feline Upper Respiratory Tract Lymphoma. **Veterinary pathology**, v. 52, n. 2, p. 250–259, 5 jun. 2014.

SANTOS, C. L. DOS; BATISTA, J. D. Linfoma mediastinal felino: Relato de caso. **Pubvet**, v. 16, n. 8, p. 1–6, ago. 2022.

SILVA, D. H. L. et al. Classification of lymphoma in cats and its relationship with the detection of feline leukemia virus proviral DNA. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 42, 2022.

WEISS, A. et al. Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, n. 12, p. 929-935. 2010.

WOAH. **Feline leukaemia virus: etiology epidemiology, diagnosis, prevention and control potential impacts of disease agent beyond clinical illness references**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/feline-leukaemia-virus-felvinfection-with.pdf>>. Acesso em: 6 jun. 2023.