

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM MEDICINA VETERINÁRIA

LINFOMA ALIMENTAR FELINO: FERRAMENTAS DIAGNÓSTICAS

Marina Pereira Condotta

PORTO ALEGRE

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

LINFOMA ALIMENTAR FELINO: FERRAMENTAS DIAGNÓSTICAS

Autor: Marina Pereira Condotta

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

**Orientador: Prof.^a Dra. Fernanda Vieira
Amorim da Costa**

PORTO ALEGRE

2021

Marina Pereira Condotta

LINFOMA ALIMENTAR FELINO: FERRAMENTAS DIAGNÓSTICAS

Aprovado em 24 de novembro de 2021.

APROVADO POR:

Prof.^a Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa
Orientadora e Presidenta da Comissão

Prof. Dr. Saulo Petinatti Pavarini
Membro da Comissão

MV. Izadora Loeff Zardo
Membro da Comissão

RESUMO

O linfoma alimentar é a forma anatômica de linfoma mais frequente nos felinos domésticos e sua incidência aumentou nos últimos anos. É caracterizado pela infiltração de linfócitos neoplásicos em órgãos do trato gastrointestinal, com ou sem envolvimento dos linfonodos mesentéricos. Apesar da alta prevalência dessa enfermidade, o diagnóstico pode ser desafiador por possuir manifestações clínicas inespecíficas e coerentes com diversas enfermidades que podem acometer o trato gastrointestinal dos gatos, principalmente inflamações crônicas intestinais. Os médicos veterinários devem estar preparados para diagnosticar essa enfermidade e prosseguir com o tratamento mais adequado. Para isso, devem conhecer e compreender as diversas ferramentas disponíveis que auxiliam no diagnóstico de linfoma alimentar felino, bem como e quando utilizá-las. Dentre elas podemos citar exames sanguíneos, exames de imagem como ultrassonografia e radiografia, citologia, histopatologia de fragmentos coletados em biópsia por endoscopia ou laparotomia, imuno-histoquímica e PCR para rearranjo de antígenos. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre linfoma alimentar felino e suas características com enfoque em suas ferramentas diagnósticas.

Palavras-chave: gatos, linfoma gastrointestinal, epiteliotropismo, linfoma associado à enteropatia.

ABSTRACT

Alimentary lymphoma is the most common anatomical form of lymphoma in domestic cats and its incidence has increased in recent years. It is characterized by infiltration of neoplastic lymphoid cells in organs of the gastrointestinal tract, with or without involvement of mesenteric lymph nodes. Despite the high prevalence of this disease, the diagnosis can be challenging because it has nonspecific clinical manifestations consistent with several diseases that can affect the gastrointestinal tract of cats, especially chronic intestinal inflammation. Veterinarians must be prepared to diagnose this disease and pursue the most appropriate treatment. To do so, they must know and understand the various tools available that aid in the diagnosis of feline alimentary lymphoma, how and when to use them. Among them are blood tests, imaging tests - such as radiography and abdominal ultrasonography -, cytology, histopathology of fragments collected in biopsy by endoscopy or laparotomy, immunohistochemistry and PCR for antigen rearrangement. The aim of this paper is to perform a literature review on feline alimentary lymphoma and its characteristics with a focus on its diagnostic tools.

Key words: *cats, gastrointestinal lymphoma, epitheliotropism, enteropathy-associated lymphoma.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Ultrassonografia intestinal de felino saudável, camadas dentro dos valores de referência. (A) Corte transverso de jejuno. (B) Corte longitudinal de jejuno. (a = mucosa; b = submucosa; c = muscular; d = serosa).20
- Figura 2** – Massa jejunal focal em felino com LTAE-I (seta), espessamento da parede intestinal e perda do padrão de estratificação de camadas.21
- Figura 3** – Espessamento de parede intestinal em felino com LTAE-II, mantém-se padrão de estratificação de camadas (observa-se muscular bem espessada – em amarelo).22
- Figura 4** – Linfonodos mesentéricos reativos de felino.22
- Figura 5** – Citologia aspirativa por agulha fina abdominal guiada por ultrassom em cão. ..24
- Figura 6** – Decalque (imprint) de biópsia intestinal de felino coletada por laparotomia.24
- Figura 7** – Felino. (A) Linfoma intestinal. Imprint. Podemos visualizar diversos linfócitos neoplásicos com núcleo oval e irregular, que possuem tamanho grande em comparação com o neutrófilo (seta). (B) Linfoma de células granulares. CAAF de massa abdominal. Podemos visualizar as células neoplásicas com grânulos intraplasmáticos (azurófilos) e alguns linfócitos normais, corados mais intensamente.25
- Figura 8** – CAAF de linfonodo mesentérico em felino com LTAE-II, o qual não forma massa intestinal. Há um elevado número de linfócitos (setas), porém não é possível diferenciar entre hiperplasia e LTAE-II.26
- Figura 9** – Fotomicroscopias de intestino de felino com LTAE-II. A lâmina própria e a submucosa apresentam camadas com infiltrado difuso e monomórfico de linfócitos (setas).27
- Figura 10** – Biópsia de todas as camadas intestinais (seta), através de laparotomia.29
- Figura 11** – Fotomicrografias intestinais felinas. (A) Intestino com células linfoides neoplásicas. (B) Imuno-histoquímica (marcação castanha). Positividade para o anticorpo CD3 – Neoplasia de linfócitos T.31
- Figura 12** – Intestino de felino com linfoma de células B. (A) Células tumorais expressando CD79 α . (B) Células tumorais expressando BLA.36.31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Marcadores utilizados na imuno-histoquímica de linfoma e os tipos celulares identificados.	30
Tabela 2 – Estadiamento linfoma alimentar gatos	34
Tabela 3 – Protocolos quimioterápicos mais utilizados para linfoma alimentar	36

LISTA DE ABREVIATURAS E DE SIGLAS

CAAF	Citologia Aspirativa por Agulha Fina
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (Grupamento de Diferenciação)
CDR	<i>Complementarity Determining Region</i> (Região Determinante de Complementaridade)
DII	Doença Inflamatória Intestinal
ELP	Enterite Linfoplasmocitária
FeLV	<i>Feline Leukemia Virus</i> (Vírus da Leucemia Felina)
FIV	<i>Feline Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Felina)
fLPI	Imunorreatividade à Lipase Pancreática Felina
IgH	<i>Immunoglobulin Heavy Chain</i> (Imunoglobulina de Cadeia Pesada)
LCG	Linfoma de Células Granulares
LTAE-I	Linfoma de Células T Associado à Enteropatia Tipo I
LTAE-II	Linfoma de Células T Associado à Enteropatia Tipo II
LDGB	Linfoma Difuso de Grandes Células B
MALT	<i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue</i> (Tecido Linfoide Associado a Mucosa)
NCIWF	<i>National Cancer Institute Working Formulation</i> (Força Tarefa do Instituto Nacional do Câncer)
NK	<i>Natural Killer</i> (Exterminadoras Naturais)
PARR	PCR para Rearranjo de Receptor de Antígenos
PCNA	<i>Proliferating Cell Nuclear Antigen</i> (Antígeno Nuclear de Proliferação Celular)
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
TCRG	<i>T Cell Receptor Gamma</i> (Receptor Gama de Célula T)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1	Classificação dos linfomas	12
2.1.1	Classificação anatômica	12
2.1.2	Classificação histológica	12
2.1.3	Classificação imuno-histoquímica	13
2.2	Linfoma alimentar.....	13
2.2.1	Linfoma de células T associado à enteropatia tipo I	14
2.2.1.1	Linfoma de células granulares.....	14
2.2.2	Linfoma de células T associado à enteropatia tipo II.....	15
2.2.3	Linfoma difuso de grandes células B	15
2.3	Fatores de risco para o desenvolvimento de linfoma alimentar.....	15
2.3.1	Idade	16
2.3.2	Leucemia viral felina.....	16
2.3.3	Imunodeficiência viral felina.....	16
2.3.4	Fumaça de tabaco	17
2.3.5	Inflamação crônica do intestino	17
2.4	Manifestações clínicas e exame físico.....	18
2.5	Diagnóstico	18
2.5.1	Hematologia e bioquímica.....	19
2.5.2	Ultrassonografia abdominal	20
2.5.3	Radiografia abdominal	23
2.5.4	Citologia.....	23
2.5.5	Histopatologia	26
2.5.5.1	Biópsia por endoscopia	28
2.5.5.2	Biópsia por laparotomia	28
2.5.6	Imuno-histoquímica.....	29
2.5.7	PARR.....	32
2.6	Diagnóstico diferencial.....	33
2.6.1	Doença inflamatória intestinal.....	33
2.7	Estadiamento	34
2.8	Tratamento.....	34

2.8.1	Clorambucil + Prednisolona.....	35
2.8.2	COP (Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisolona).....	35
2.8.3	CHOP (Ciclofosfamida + Doxorubicina + Vincristina + Prednisolona)	36
2.9	Prognóstico.....	37
3	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

O linfoma é a neoplasia hematopoiética mais comum em felinos domésticos. A sua forma alimentar é a mais prevalente e se caracteriza pela infiltração de linfócitos neoplásicos no trato gastrointestinal (MAHONY *et al.*, 1995; WILSON, 2008; BARRS; BEATTY, 2012a).

Nos últimos anos, têm-se observado um aumento dos casos de linfoma alimentar na população felina (LOUWERENS *et al.*, 2005; WILSON, 2008), no entanto, sua etiologia não é bem compreendida. Alguns fatores como inflamação crônica do intestino, retrovíroses e exposição ambiental à fumaça de tabaco parecem estar relacionados com a maior ocorrência dessa doença (HARDY, 1981; MAHONY *et al.*, 1995; BERTONE; SNYDER; GABOR *et al.*, 2001; MOORE, 2002; LOUWERENS *et al.*, 2005).

As manifestações clínicas e o diagnóstico dessa afecção são muitas vezes inespecíficos e podem mimetizar outras enfermidades gastrointestinais crônicas, como a doença inflamatória intestinal, tornando-se desafiadores (WILSON, 2008; KIUPEL *et al.*, 2011).

Atualmente, existem diversas ferramentas disponíveis que auxiliam no diagnóstico de linfoma alimentar em gatos. Algumas ferramentas não são invasivas, como exames sanguíneos e de imagem. Gatos com linfoma alimentar podem apresentar alterações hematológicas, como anemia e neutrofilia, e bioquímicas, como hipoalbuminemia (MAHONY *et al.*, 1995). Hipocobalaminemia e alterações de folato também podem ser encontradas (KISELOW *et al.*, 2008). A ultrassonografia abdominal auxilia na avaliação de espessura e estratificação de parede, motilidade e conteúdo luminal intestinal (BARRS; BEATTY, 2012a).

Para um diagnóstico mais preciso, temos ferramentas mais invasivas como a citologia aspirativa de massas intestinais por agulha fina que pode mostrar linfócitos tumorais que esfoliam de neoplasias (FRANKS *et al.*, 1986). A biópsia, por endoscopia ou, preferencialmente, por laparotomia, pode diferenciar com mais clareza processos inflamatórios de neoplásicos (BARRS; BEATTY, 2012b). A imuno-histoquímica é recomendada tanto em casos onde a histopatologia foi inconclusiva quanto na determinação do fenótipo da neoplasia (BARRIGA, 2013). A técnica de PCR para rearranjos de receptor de antígenos é útil para diferenciar alguns casos de linfoma e inflamações, caso ainda fique dúvidas após histopatologia e imuno-histoquímica (MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2011).

Este trabalho tem como objetivo revisar aspectos de classificação, etiologia, fatores de risco e desenvolvimento de linfoma alimentar, com foco nas ferramentas diagnósticas que auxiliam o médico veterinário a realizar o diagnóstico da doença, diferenciando-a de outras enteropatias crônicas, e prosseguir com o tratamento adequado, visto a sua crescente incidência na medicina felina.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os tumores hematopoiéticos são as neoplasias mais comuns de felinos domésticos e representam um terço de todos os tumores em gatos. Noventa por cento desses tumores hematopoiéticos são diagnosticados como linfomas (RICHTER, 2003).

Os linfomas (previamente denominados de linfomas malignos ou linfossarcomas) são neoplasias que tem origem no tecido linfoide e podem envolver qualquer órgão devido à migração fisiológica dos linfócitos através dos tecidos do organismo (COUTO, 2001; WILSON, 2008; SCHMIDT, 2018).

2.1 Classificação dos linfomas

As apresentações dos linfomas em gatos são variadas e podem ser classificadas de acordo com sua localização anatômica, histologia e imunofenótipo (BARRS; BEATTY, 2012a; SCHMIDT, 2018).

2.1.1 Classificação anatômica

O linfoma felino pode ser tradicionalmente classificado de acordo com a sua forma anatômica em linfoma mediastinal, multicêntrico, alimentar e extranodal (GABOR, *et al.*, 1998). Dessas, o linfoma alimentar é a forma mais prevalente, seguido pelo mediastinal, de acordo com estudo realizado em gatos com linfoma e negativos para FeLV na Califórnia (LOUWERENS *et al.*, 2005).

2.1.2 Classificação histológica

Existem diversos sistemas para a classificação histológica do linfoma, o do *National Cancer Institute Working Formulation* (NCIWF) já foi muito utilizado e classificava o linfoma em três graus (baixo, intermediário e alto) de acordo com sua taxa de progressão natural, baseada na frequência de mitoses. Porém, o sistema mais atual é o da Organização Mundial da Saúde (OMS), e, se baseia no princípio de que os subtipos de linfoma não podem ser classificados com base apenas em sua morfologia celular, e necessita a inclusão de dados adicionais, como o fenótipo celular, localização da lesão, curso clínico e arquitetura do tecido (VALLI; KIUPEL; BIENZLE; 2016).

2.1.3 Classificação imuno-histoquímica

Os linfomas podem ser classificados de acordo com seu imunofenótipo em linfomas de células T, B ou células *natural killer* (NK), utilizando-se a técnica da imuno-histoquímica (SCHMIDT, 2018).

2.2 Linfoma alimentar

O linfoma alimentar ou linfoma gastrointestinal é a forma anatômica de linfoma mais comum em gatos, caracterizado pela infiltração focal, difusa ou multifocal de células linfoides neoplásicas no trato gastrointestinal, com ou sem o envolvimento dos linfonodos mesentéricos (HARDY, 1981; MAHONY *et al.*, 1995; VALLI *et al.*, 2000; COUTO, 2001).

Houve um aumento significativo no número de gatos diagnosticados com linfoma alimentar nos últimos anos, um estudo mostrou que houve um aumento de cinco a quinze animais por ano diagnosticados com essa enfermidade na Califórnia (LOUWERENS *et al.*, 2005). Essa mudança pode ser devido a uma combinação de fatores, incluindo, mas não se limitando a, maior conscientização da doença, uso mais rotineiro de biópsias por endoscopia e laparotomia que permitem a confirmação histopatológica e molecular necessária e um aumento geral de gatos atendidos em hospitais de referência. No entanto, é plausível que outros fatores, incluindo dietéticos, ambientais e aumento na expectativa de vida, bem como outras influências não reconhecidas, contribuam para esse aumento (KRICK; SONREMO, 2016).

A etiologia dos linfomas gastrointestinais em gatos não é completamente compreendida. Muitos pesquisadores levantaram a hipótese de que a estimulação antigênica crônica da dieta ou de carcinógenos ambientais ingeridos (incluindo a exposição a resíduos de fumaça de tabaco devido ao *grooming*) pode levar a uma expansão de linfócitos reativos ou inflamatórios, resultando em mutações tumorigênicas, e subsequente expansão clonal (BERTONE; SNYDER; MOORE, 2002).

Os primeiros estudos sobre linfoma felino não o diferenciavam entre os tipos de células ou características histológicas, então todos os casos eram agrupados e tratados como se fossem uma única doença. No entanto, os dados obtidos desde então, sugeriram que esta doença realmente é heterogênea, com diferentes respostas ao tratamento. A importância clínica de distinguir entre linfoma alimentar de células grandes e pequenas tornou-se

aparente com uma publicação marcante em 1999, que mostrou que gatos com linfoma alimentar de pequenas células viveram significativamente mais do que gatos com linfoma alimentar de grandes células (FONDACARO *et al.*, 1999). Vários estudos seguintes relataram resultados semelhantes (KISELOW *et al.*, 2008; LINGARD *et al.*, 2009; KIUPEL *et al.*, 2011).

Os linfomas gastrointestinais podem ser classificados de acordo com sua morfologia (células pequenas e grandes), distribuição dentro da mucosa (epiteliotropismo), imunofenótipo (células B, T ou *natural killer*), localização anatômica, aparência histológica e comportamento biológico (baixo e alto grau) (MARSILIO, 2021).

Temos três grupos reconhecidos pela OMS para classificação do linfoma alimentar felino: o linfoma de células T associado à enteropatia tipo I (LTAE-I), linfoma de células T associado à enteropatia tipo II (LTAE-II) e linfoma difuso de grandes células B (LDGB). Além disso, temos uma subclassificação separada do LTAE-I, o linfoma de células granulares (LCG) (VALLI; KIUPEL; BIENZLE, 2016; VALLI; BIENZLE; MEUTEN, 2017). Por mais que esses subtipos de linfoma tenham características similares de disfunção gastrointestinal, eles apresentam diferenças em relação às suas manifestações clínicas, técnicas de diagnóstico, tratamento e prognóstico (BARRS; BEATTY, 2012a).

2.2.1 Linfoma de células T associado à enteropatia tipo I

O LTAE-I, (no sistema NCIWF classificado como linfoma alimentar de grau intermediário/alto), é formado por células mais imaturas e pouco diferenciadas, incluindo casos de infiltrados transmuralis. As taxas mitóticas são elevadas e são tumores mais agressivos, de rápida progressão, que podem se espalhar além do trato alimentar – envolvem baço, linfonodos periféricos, linfonodos torácicos e medula óssea – e resultar em quadros clínicos agudos e, muitas vezes, graves (RICHTER, 2003; KRICK; SONREMO, 2016; MARSALI, 2021). Seu imunofenótipo é caracterizado por células T (MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012).

2.2.1.1 Linfoma de células granulares

O LCG é uma forma distinta e pouco comum do linfoma alimentar. Normalmente tem origem no trato alimentar, é agressivo e evolui rapidamente para outros órgãos. Suas células possuem grânulos intraplasmáticos azurófilos que variam de tamanho

e número, e que podem ser visualizados com coloração de Giemsa. Seu imunofenótipo é caracterizado pela presença de células T e ocasionalmente células *natural killer* (NK) (DARBÈS *et al.*, 1998; RICHTER, 2003; WILSON, 2008; MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012; FINOTELLO *et al.*, 2017).

O diagnóstico diferencial principal do LCG é o mastocitoma, sendo estes diferenciados no exame histológico através da evidência de reatividade da histamina ou por imuno-histoquímica, utilizando marcadores de linfócitos T ou NK (KARIYA; KONNO; ISHIDA., 1997).

2.2.2 Linfoma de células T associado à enteropatia tipo II

O LTAE-II, também chamado de “pequenas células”, (classificado anteriormente pelo NCIWF como linfoma alimentar de baixo grau) é o mais prevalente e representa 75% dos linfomas alimentares diagnosticados em gatos. É constituído por linfócitos pequenos, maduros e bem-diferenciados, com baixas taxas de mitoses, que se originam na mucosa do jejuno, duodeno e íleo. Possui vários graus de epiteliotropismo, mas não costuma invadir a submucosa. (MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012; KRICK; SONREMO, 2016). Tipicamente, fica contido no trato alimentar (MAHONEY, 1995) e tende a progredir mais lentamente, com um histórico de perda de peso crônica (HAYES, 2006).

2.2.3 Linfoma difuso de grandes células B

O LDGB, também chamado de “grandes células”, (classificado anteriormente como linfoma alimentar de alto grau pelo NCIWF), é composto por linfócitos grandes, com um curso agressivo e, semelhante ao LTAE-I, possui altas taxas mitóticas, infiltrados transmurais, rápida progressão e pode se espalhar além do trato alimentar. Seu fenótipo é caracterizado por células B (MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012).

2.3 Fatores de risco para o desenvolvimento de linfoma alimentar

Existem diversos fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de linfoma alimentar em gatos, alguns deles serão descritos a seguir.

2.3.1 Idade

Gatos idosos tem uma predisposição maior a desenvolver linfoma alimentar. A idade varia de 4 a 20 anos, porém, é mais comum em gatos de 10 a 13 anos (MAHONY *et al.*, 1995; LOWRENS *et al.*, 2005)

2.3.2 Leucemia viral felina

As primeiras publicações de linfomas em gatos mostravam uma grande associação com o vírus da leucemia felina (FeLV), visto que mais de 70% dos gatos com linfoma, testavam positivo para FeLV (HARDY *et al.*, 1980). Porém, a prevalência do FeLV variava conforme o local anatômico do linfoma. Gatos mais jovens, com linfoma de mediastino, comumente testavam positivo para FeLV e, gatos mais velhos, com linfoma gastrointestinal, frequentemente testavam negativo para FeLV (HARDY, 1981).

O genoma do FeLV possui o potencial de transformar o linfoblasto infectado em uma célula neoplásica. Durante a infecção linfoide local, o genoma do FeLV pode ser integrado nos cromossomos de um pequeno número de linfoblastos, antes que o sistema imune responda efetivamente, ou seja, antes mesmo do gato produzir anticorpos ou até mesmo a infecção por FeLV (HARDY, 1981; COSTA; SOUZA; DAMICO, 2017)

Nos Estados Unidos, a prevalência de gatos infectados pelo FeLV teve um decréscimo significativo desde 1980 e, hoje em dia, a maioria dos gatos diagnosticados com linfoma são FeLV negativos. E, mesmo com esse decréscimo, a incidência de linfomas em gatos têm aumentado, muitos deles caracterizados como linfomas gastrointestinais (LOUWERENS *et al.*, 2005). Já, no Brasil, muitos gatos diagnosticados com linfoma ainda possuem testes positivos para FeLV (LEITE-FILHO *et al.*, 2019).

O papel do FeLV no linfoma alimentar ainda tem que ser esclarecido. Estudos realizados com imuno-histoquímica e PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) demonstram que o FeLV pode ser detectado em muitos animais que apresentam linfoma alimentar mesmo com teste de antígeno negativo (JACKSON *et al.*, 1993; JACKSON *et al.*, 1996). Isso quer dizer que esses gatos já foram expostos ao vírus, apesar de não serem virêmicos (COSTA; SOUZA; DAMICO, 2017).

2.3.3 Imunodeficiência viral felina

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) também já foi reconhecido como um importante agente causador do desenvolvimento de linfoma em gatos (GABOR *et al.*, 2001). Esse pode ser um responsável pelos casos de linfoma em gatos negativos para antígenos do FeLV (POLI *et al.*, 1994). No entanto, em comparação com o FeLV, o risco associado a infecção pelo FIV é significativamente menor. Gatos infectados pelo FIV possuem um risco de cinco vezes mais de propensão ao linfoma, e FeLV de sessenta vezes mais (SHELTON *et al.*, 1990).

Alguns autores sugerem que o papel do FIV na indução do linfoma é indireto e provavelmente devido à imunossupressão que esse vírus causa, já que a maioria das pesquisas não foram capazes de demonstrar integração do pró-vírus de FIV nos tecidos do linfoma de gatos positivos para a infecção, além do fato do seu material genético não conter oncogene, diferentemente do FeLV (SHELTON *et al.*, 1990; CALLANAN *et al.*, 1996; ENDO *et al.*, 1997). No entanto, felinos infectados pelo FIV apresentam uma maior ocorrência de linfoma de células B, o que poderia ser explicado pela maior proliferação desses linfócitos, que se apresentam em níveis elevados após infecção pelo FIV, o que aumentaria o risco de aparecimento e desenvolvimento de uma célula neoplásica (CALLANAN *et al.*, 1996; MAGDEN; QUACKENBUSH; VANDEWOUDE, 2011).

2.3.4 Fumaça de tabaco

Um estudo mostrou que gatos domiciliados com histórico de exposição a fumaça de tabaco tiveram um risco de 2.4 vezes mais de desenvolvimento de linfoma, esse risco aumenta para 3.2 vezes mais quando a exposição tem duração de 5 anos ou mais (BERTONE; SNYDER; MOORE, 2002). No entanto, outro estudo que avaliou a concentração de nicotina na pelagem de felinos (um biomarcador para exposição a fumaça de tabaco), não encontrou diferença significativa em gatos com e sem linfoma alimentar (SMITH *et al.*, 2020)

2.3.5 Inflamação crônica do intestino

A inflamação intestinal crônica é frequentemente proposta como um fator de risco para o desenvolvimento de linfoma alimentar, mas ainda faltam provas definitivas (MAHONY *et al.*, 1995; LOUWERENS *et al.*, 2005).

Alguns estudos descrevem a doença inflamatória intestinal (DII) prévia ou concomitante ao linfoma. Além disso, a descrição de enterite linfoplasmocitária (ELP) em outras partes do intestino acometido pelo LTAE-II, sugere o aparecimento de linfoma em um cenário inflamatório do intestino (MOORE *et al.*, 2005; BRISCOE *et al.*, 2011).

2.4 Manifestações clínicas e exame físico

Gatos com linfoma alimentar geralmente apresentam hiporexia ou anorexia e perda de peso crônica, esses podem ser os únicos sintomas relatados pelo responsável. Outros sinais clínicos incluem vômitos, diarreia, letargia, poliúria, polidipsia e polifagia (MAHONY *et al.*, 1995; KISELOW *et al.*, 2008).

Embora os sinais clínicos sejam semelhantes entre gatos com LTAE-II e LTAE-I/LDGB, a cronicidade e a gravidade costumam ser diferentes. Gatos com LTAE-I/LDGB tendem a ter um início mais grave e mais rápido dos sinais clínicos, enquanto gatos com LTAE-II costumam ter sinais clínicos menos graves, com uma história indolente (KRICK; SONREMO, 2016).

Durante o exame físico, o felino pode apresentar baixa condição corporal, desidratação e, à palpação, frequentemente é possível perceber massas abdominais (devido ao aumento de linfonodos mesentéricos; massa intestinal transmural), assim como espessamento de alças (COUTO, 2001; BARRS; BEATTY, 2012a). No entanto, muitos gatos não terão alterações no exame físico (COUTO, 2001; RICHTER, 2003).

Gatos com LTAE-I/LDGB tentem a formar massa abdominal palpável e envolvimento estomacal, já gatos com LTAE-II normalmente apresentam espessamento de alças intestinais e envolvimento de intestino delgado (FONDACARO *et al.*, 1999).

2.5 Diagnóstico

A abordagem diagnóstica do linfoma alimentar visa primeiramente descartar outras afecções gastrointestinais primárias ou secundárias, com sintomatologia semelhante, principalmente aquelas que são comuns em gatos adultos de meia idade e senis. Para isso, a realização de exames laboratoriais se faz necessária (BARRS; BEATTY, 2012a).

Exames como hemograma, bioquímicos renais e hepáticos, exames de imagem e de urina auxiliam na avaliação do estado geral de saúde do felino. Sorologia ou PCR para FIV e FeLV são recomendadas como triagem e possuem valor prognóstico em casos de

linfoma. As concentrações séricas de tiroxina ou T4 total e fLPI (Imunorreatividade à Lipase Pancreática Felina), têm intuito de descartar casos de hipertireoidismo e pancreatite, respectivamente (WILSON, 2008; BARRS; BEATTY, 2012a; BARRIGA, 2013).

Nos casos em que há vômitos e diarreia, recomenda-se exame parasitológico de fezes, imunoensaio fecal ou PCR, para descartar verminoses e infecções principalmente por *Giardia spp.*, além disso, é possível realizar triagem terapêutica antiparasitária. A resposta a terapia antimicrobiana pode ser útil para avaliar possíveis infecções bacterianas (JUNIOR; PIMENTA; DANIEL, 2015). Dietas de eliminação podem ser utilizadas a fim de afastar possibilidades diagnósticas de hipersensibilidade alimentar e de intolerância dietética (BARRS; BEATTY, 2012a; BARRIGA, 2013).

Após essa investigação inicial, outros exames podem ser realizados a fim de se obter o diagnóstico final de linfoma, como citologia, histopatologia, imuno-histoquímica e PCR. Esses testes serão descritos detalhadamente a seguir, assim como as alterações que podem ser encontradas nesses exames iniciais.

2.5.1 Hematologia e bioquímica

No hemograma podem ser encontrados linfoblastos, porém não são comuns (SCHMIDT, 2018). Alguns gatos podem apresentar anemia causada pela doença crônica ou por perda sanguínea em trato gastrointestinal. Em casos onde ocorre muita inflamação, ou infecção bacteriana concomitante, a neutrofilia pode estar presente (MAHONY *et al.*, 1995; KISELOW *et al.*, 2008; KRICK *et al.*, 2008).

A hipoalbuminemia é a alteração bioquímica sanguínea mais comum no linfoma alimentar e reflete a perda proteica gastrointestinal ou uma síndrome de má-absorção que ocorre por doença mais difusa no trato gastrointestinal. É menos comum em gatos com LTAE-II do que nas outras formas de linfoma alimentar, provavelmente porque a integridade da parede intestinal se mantém até os estágios mais avançados da doença (MAHONY *et al.*, 1995; FONDACARO *et al.*, 1999; GABOR *et al.*, 2000; KRICK *et al.*, 2008; LINGARD *et al.*, 2009).

Aumentos de bilirrubina, da atividade sérica de integridade hepática ou azotemia podem ser encontrados em gatos com linfoma alimentar com envolvimento hepático ou renal (MOORE *et al.*, 1996; GABOR *et al.*, 2000; KRICK *et al.*, 2008; LINGARD *et al.*, 2009).

A hipocobalaminemia é encontrada em mais de 80% dos gatos com LTAE-II (KISELOW *et al.*, 2008). Isso ocorre porque a cobalamina é absorvida no íleo, e a

localização mais comum do LTAE-II é íleo e jejuno (LINGARD *et al.*, 2009; BRISCOE *et al.*, 2011).

Os níveis séricos de folato podem estar baixos, normais ou aumentados em gatos com LTAE-II (KISELOW *et al.*, 2008). Níveis baixos podem ser encontrados em casos de doença de intestino proximal que gera a má absorção. Níveis elevados podem ocorrer em casos de proliferação da microbiota intestinal produtora de folato (BARRS; BEATTY, 2012a).

2.5.2 Ultrassonografia abdominal

A ultrassonografia abdominal facilita a avaliação do trato gastrointestinal como espessamento de paredes, estratificação de camadas, motilidade, linfonodos mesentéricos e conteúdo luminal. A parede intestinal em um gato saudável se apresenta em imagem ultrassonográfica com uma estratificação de cinco camadas, alternadas em hiper e hipoecóicas, que correspondem a superfície luminal, mucosa, submucosa, muscular e serosa (Figura 1) (GOGGIN *et al.*, 2000).

Alguns autores citam algumas medidas como valores de referência para espessura das paredes intestinais de gatos saudáveis, como: duodeno $\leq 0,24$ cm, jejuno $\leq 0,23$ cm, íleo $\leq 0,28$ cm, cólon $\leq 0,12$ cm (WINTER *et al.*, 2014) e linfonodo mesentérico $\leq 0,5$ cm. O espessamento da parede intestinal pode ainda ser caracterizado de acordo com sua simetria, localização anatômica e se é focal, multifocal ou difuso (GOGGIN *et al.*, 2000).

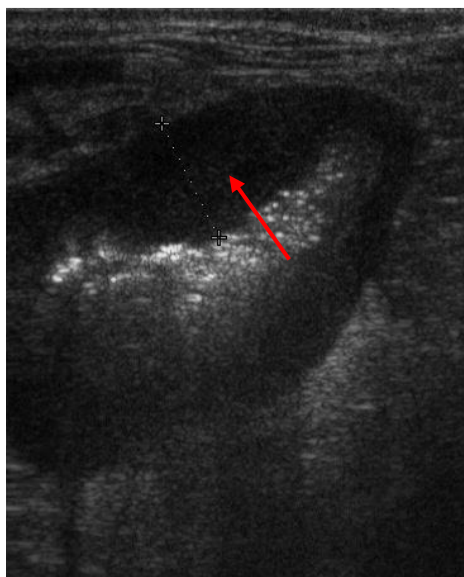
Figura 1 – Ultrassonografia intestinal de felino saudável, camadas dentro dos valores de referência. (A) Corte transverso de jejuno. (B) Corte longitudinal de jejuno. (a = mucosa; b = submucosa; c = muscular; d = serosa).



Fonte: Di Donato *et al.* (2013)

As alterações mais comumente encontradas em gatos com LTAE-I/LDGB são espessamento da parede intestinal, perda da estratificação de camadas (Figura 2), ecogenicidade diminuída, hipomotilidade localizada e linfadenomegalia. A perda da estratificação de camadas ocorre por infiltração de células neoplásicas ou inflamatórias na parede intestinal, necrose, edema e/ou hemorragia (PENNICK *et al.*, 1994; MAHONY *et al.*, 1995). Também é comum encontrar evidência ultrassonográfica de envolvimento extraintestinal (MAHONY *et al.*, 1995).

Figura 2 – Massa jejunal focal em felino com LTAE-I (seta), espessamento da parede intestinal e perda do padrão de estratificação de camadas.

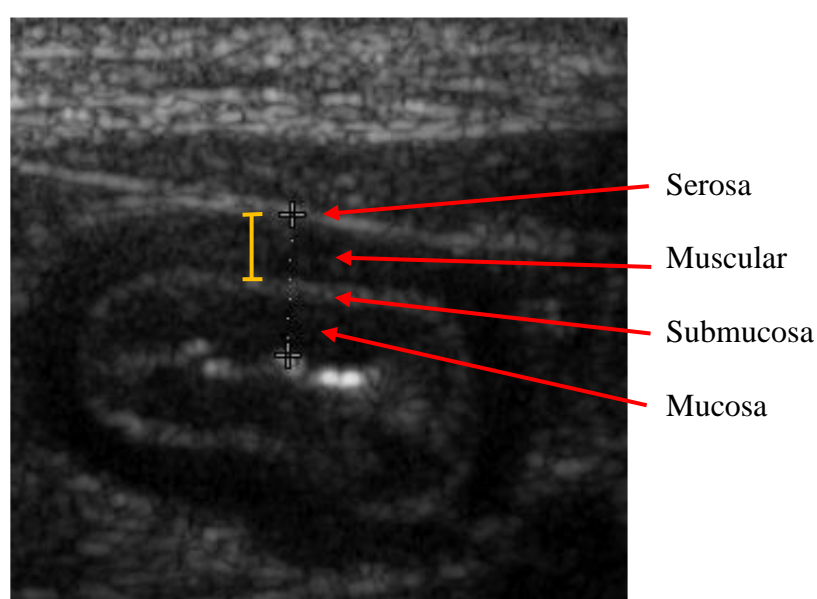


Fonte: Barrs; Beatty (2012b)

No LTAE-II as paredes podem apresentar espessura dentro dos valores de referência ou aumentadas, com preservação da estratificação de camadas (Figura 3) (LINGARD *et al.*, 2009). Os linfonodos mesentéricos podem estar aumentados (Figura 4) (STEIN *et al.*, 2010). As alterações da ultrassonografia abdominal encontradas em gatos com LTAE-II são frequentemente semelhantes às alterações encontradas em gatos com DII, e o espessamento da camada muscular foi associado a LTAE-II em vez de DII em um estudo (ZWINGENBERGER *et al.*, 2010). Um estudo prospectivo mais recente, no entanto, não encontrou nenhuma diferença na espessura da camada muscular entre gatos com LTAE-II e DII, embora ambos os grupos de gatos tivessem aumento da espessura dessa camada em comparação com gatos saudáveis (DANIAUX *et al.*, 2014).

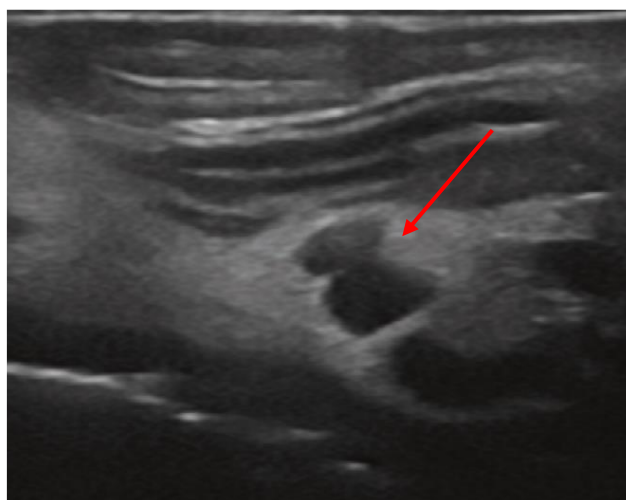
É importante ressaltar que as características ultrassonográficas encontradas no LTAE-II não o diferenciam de DII e outras enteropatias (EVANS *et al.*, 2006). Além disso, a espessura normal da parede intestinal e a ausência de alterações nos linfonodos mesentéricos não excluem a possibilidade de LTAE-II (BARRS; BEATTY, 2012a). Portanto, outros testes, como biópsia cirúrgica, imuno-histoquímica e análise de clonalidade devem ser considerados (DANIAUX *et al.*, 2014).

Figura 3 – Espessamento de parede intestinal em felino com LTAE-II, mantém-se padrão de estratificação de camadas (observa-se muscular bem espessada – em amarelo).



Fonte: Barrs; Beatty (2012b)

Figura 4 – Linfonodos mesentéricos reativos de felino.



Fonte: Griffin (2019)

2.5.3 Radiografia abdominal

A radiografia de abdômen pode evidenciar a presença de massa abdominal, espessamento da parede estomacal, perda do detalhe das serosas (MAHONY *et al.*, 1995) e obstrução gastrointestinal (FONDACARO *et al.*, 1999). Porém, alguns gatos portadores de linfoma alimentar não apresentam alterações radiográficas (MAHONY *et al.*, 1995; FONDACARO *et al.*, 1999). Por isso é preferível que seja feito ultrassonografia abdominal (MOORE *et al.*, 1996).

Radiografias torácicas devem ser realizadas, durante a investigação do diagnóstico à procura de envolvimento pulmonar, aumento de linfonodos esternais e efusão pleural, apesar de não serem comuns (MAHONY *et al.*, 1995).

2.5.4 Citologia

A citologia é uma ferramenta utilizada para obtenção de um diagnóstico confiável, seguro e minimamente invasivo de um tecido, que é avaliado microscopicamente. A técnica para coleta de material mais utilizada é a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), realizada a partir de uma seringa acoplada a uma agulha. A coleta pode ser guiada por ultrassonografia, pois possibilita o monitoramento em tempo real do posicionamento preciso da agulha. A CAAF é indicada na avaliação de nódulos e massas visualizados pela ultrassonografia, bem como na avaliação de organomegalia, quando infiltrados celulares difusos como o linfoma é uma suspeita diagnóstica (Figura 5) (NYLAND; WALLACK; WISNER, 2002).

Figura 5 – Citologia aspirativa por agulha fina abdominal guiada por ultrassom em cão.



Fonte: Figueiredo (2018)

Outro método de coleta citológica é o decalque (*imprint*), obtido a partir de tecidos incisados tocados por uma lâmina de vidro, e permite avaliação imediata da biópsia, sendo uma ferramenta valiosa já que frequentemente as células se esfoliam em tecidos incisados (Figura 6) (ANDREASEN, *et al.*, 2012). É uma técnica de fácil realização, mas o material apresenta menor celularidade, além de maior contaminação, tanto bacteriana quanto celular, em comparação às técnicas de aspiração por agulha fina (SANTANA *et al.*, 2016).

Figura 6 – Decalque (imprint) de biópsia intestinal de felino coletada por laparotomia.



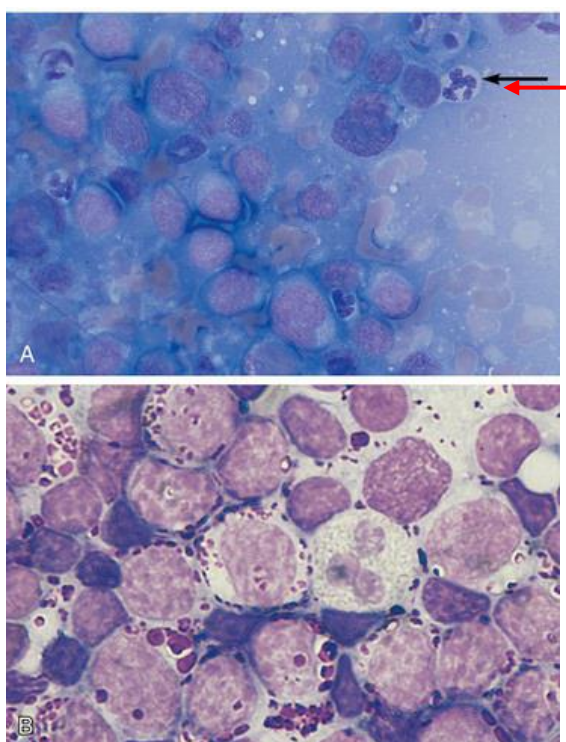
Fonte: Andreasen *et al.* (2012)

O principal objetivo do exame é a diferenciação entre uma reação inflamatória e um processo neoplásico. Amostras que contêm somente células inflamatórias ou células inflamatórias e poucas células teciduais displásicas indicam lesão inflamatória. Por sua vez, amostras que contêm apenas células teciduais monomórficas indicam processo neoplásico

ou hiperplásico. A mistura de células inflamatórias e células teciduais atípicas sugere neoplasia com inflamação secundária, ou inflamação com displasia tecidual secundária (SANTANA *et al.*, 2016).

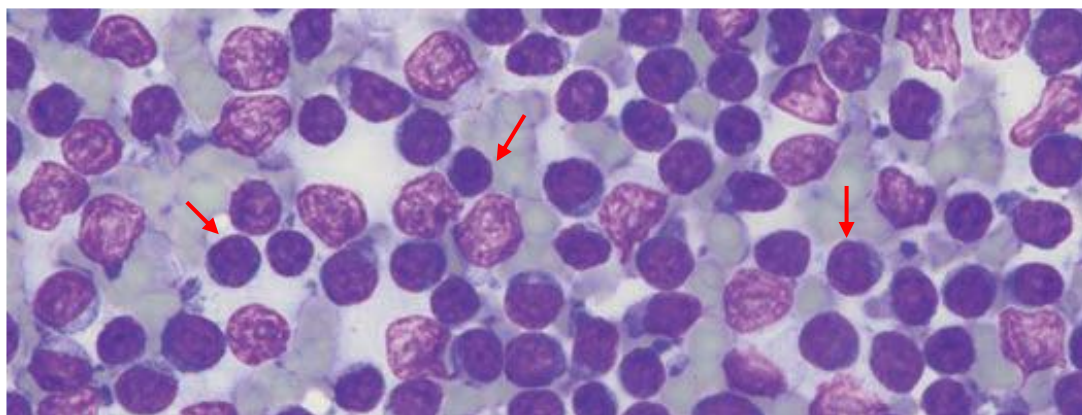
A capacidade citológica de detectar neoplasias intestinais depende da extensão da infiltração e da presença de ulcerações. A característica esfoliativa do linfoma facilita seu diagnóstico citológico (FRANKS *et al.*, 1986). A CAAF de massas intestinais ou linfonodos mesentéricos aumentados geralmente ajuda a diagnosticar linfomas de células grandes (como o LTAE-I e LDGB) (Figura 7), mas pode não contribuir para o diagnóstico de linfoma de células pequenas (como LTAE-II), já que essas podem aparecer normais ou reativas, isso resulta na impossibilidade de diferenciação entre hiperplasia linfoide benigna e linfócitos neoplásicos (Figura 8) (BARRS; BEATTY, 2012b; SCHMIDT, 2018). Também é importante ressaltar que os grânulos nas células do LCG só podem ser observados na citologia, enquanto na histopatologia isso não será possível (ANDREASEN *et al.*, 2012).

Figura 7 – Felino. (A) Linfoma intestinal. Imprint. Podemos visualizar diversos linfócitos neoplásicos com núcleo oval e irregular, que possuem tamanho grande em comparação com o neutrófilo (seta). (B) Linfoma de células granulares. CAAF de massa abdominal. Podemos visualizar as células neoplásicas com grânulos intraplasmáticos (azurófilos) e alguns linfócitos normais, corados mais intensamente.



Fonte: Andreasen *et al.* (2012)

Figura 8 – CAAF de linfonodo mesentérico em felino com LTAE-II, o qual não forma massa intestinal. Há um elevado número de linfócitos (setas), porém não é possível diferenciar entre hiperplasia e LTAE-II.



Fonte: Barrs; Beatty (2012b)

O sucesso na obtenção de um diagnóstico definitivo por citologia irá depender do tipo de linfoma. Em casos em que há suspeita clínica de linfoma, porém a citologia foi insuficiente para indicar o diagnóstico, a biópsia deve ser considerada (KRICK; SONREMO, 2016).

2.5.5 Histopatologia

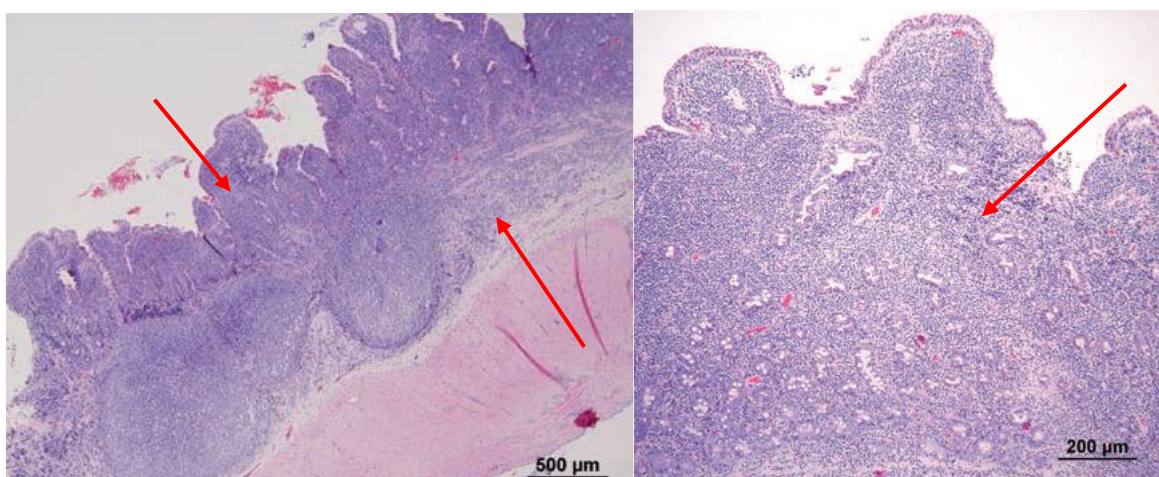
A avaliação histológica das amostras de biópsia intestinal é essencial para que se possa diagnosticar corretamente a maior parte dos linfomas alimentares.

Diferente dos LTAE-I/LDGB, o diagnóstico de LTAE-II não é tão direto, pois é difícil diferenciar morfológicamente os linfócitos pequenos neoplásicos dos linfócitos presentes no trato gastrointestinal de gatos saudáveis, ou, em particular de gatos com ELP (BRISCOE *et al.*, 2011).

O LTAE-II é tipicamente uma doença difusa ou multifocal que afeta mais de uma região do trato gastrointestinal. Acima de 90% dos casos possuem envolvimento de jejuno e íleo, acima de 70% de duodeno e 7-40% possuem envolvimento gástrico (EVANS *et al.*, 2006; LINGARD *et al.*, 2009; BRISCOE *et al.*, 2011). Essa distribuição é similar na ELP, exceto quando se trata de envolvimento gástrico, o qual se torna mais prevalente na ELP (BRISCOE *et al.*, 2011). A diferenciação entre LTAE-II e ELP pode ser difícil, até mesmo para patologistas experientes (VALLI *et al.*, 2000; RICHTER, 2003).

Os critérios histológicos que diferenciam LTAE-II de ELP se baseiam na ausência relativa de ambas células linfoides e granulocíticas e sua substituição por camadas monomórficas de células linfoides neoplásicas, que envolvem a lâmina própria da mucosa (Figura 9) (VALLI *et al.*, 2000; RICHTER, 2003; MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012), extensão desse infiltrado linfocítico em camadas profundas da mucosa (BRISCOE *et al.*, 2011; KIUPEL *et al.*, 2011), ruptura grave da arquitetura das vilosidades e criptas (BRISCOE *et al.*, 2011), infiltrados linfocíticos intravasculares (KIUPEL *et al.*, 2011) e presença de infiltrados celulares neoplásicos em linfonodos mesentéricos (VALLI *et al.*, 2000).

Figura 9 – Fotomicroscopias de intestino de felino com LTAE-II. A lâmina própria e a submucosa apresentam camadas com infiltrado difuso e monomórfico de linfócitos (setas).



Fonte: Barrs; Beatty (2012b)

No início da doença, começam a se formar regiões discretas de infiltração linfocítica em algumas vilosidades, mas não em outras (VALLI *et al.*, 2000; RICHTER, 2003; MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012). À medida que a doença progride, infiltrações de linfócitos abrangendo a junção cripta-viloidade são vistas, seguidas por “obliteração” da lâmina própria por infiltrados linfocitários densos e monomórficos. Nas lesões mais graves, essa “obliteração” ocorre devido à infiltração linfocítica completa e formação de uma faixa de linfócitos abaixo do epitélio da cripta, mas acima da camada muscular da mucosa (MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012).

O epiteliotropismo, caracterizado pelo aumento do número de linfócitos intraepiteliais, é uma característica tanto da LTAE-II quanto da ELP (BRISCOE *et al.*, 2011; KIUPEL *et al.*, 2011; WALY *et al.*, 2005). No entanto, padrões particulares de

epiteliotropismo, incluindo a formação de “ninhos” (≥ 5 linfócitos intraepiteliais agrupados) ou “placas” (≥ 5 células epiteliais adjacentes invadidas por linfócitos intraepiteliais) no epitélio das vilosidades ou criptas, são altamente específicos para LTAE-II (FONDACARO *et al.*, 1999; RICHTER, 2003; BRISCOE *et al.*, 2011; KIUPEL *et al.*, 2011; MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012).

Nos casos em que a suspeita de linfoma alimentar persiste mesmo após a avaliação histopatológica, a realização da imuno-histoquímica para a determinação do imunofenótipo das células é indicada (KIUPEL *et al.*, 2011).

2.5.5.1 Biópsia por endoscopia

Tanto amostras coletadas em biópsia por endoscopia, quanto por laparotomia têm sido utilizadas para diagnosticar linfoma alimentar em gatos, e há vantagens e desvantagens em ambas as técnicas. A biópsia por endoscopia é menos invasiva, possui menor custo em comparação à por laparotomia, possibilita a visualização da mucosa alterada e pode ajudar no diagnóstico de linfoma alimentar caso esteja localizado nas regiões de alcance do endoscópio, ou seja, estômago, duodeno e jejuno proximal. No entanto, o tamanho das amostras é menor e as áreas afetadas podem não ser obtidas em casos de doença focal ou irregular e nos casos em que a camada mucosa não está envolvida (KIUPEL *et al.*, 2011). Além disso, pode ser difícil acessar o jejuno, que é o local mais comum do intestino delgado para LTAE-II, assim, a biópsia por laparotomia ou laparoscopia é necessária para identificar corretamente a doença (VALLI *et al.*, 2000; RICHTER, 2003; EVANS *et al.*, 2006; MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012).

Embora, em alguns casos, se possa definir um diagnóstico precoce, que leva a maiores chances de cura antes que o tumor cresça e invada estruturas adjacentes, a endoscopia possui valor limitado no diagnóstico do linfoma alimentar felino (RICHTER, 2003). Algumas pesquisas mostram que em casos de linfoma gástrico, a endoscopia é capaz de estabelecer esse diagnóstico, entretanto esta não é adequada para diferenciar linfoma de intestino delgado de DII (EVANS *et al.*, 2006).

2.5.5.2 Biópsia por laparotomia

A laparotomia para a realização de biópsia permite colher amostras de todas as regiões intestinais, bem como linfonodos mesentéricos e cólicos. Amostras não

gastrointestinais, também podem ser obtidas durante a cirurgia exploratória abdominal, se houver necessidade. Além disso, a biópsia incisional permite a retirada de fragmentos contendo todas as camadas intestinais (Figura 10) e, dessa forma, as células neoplásicas infiltradas em camadas mais profundas que a mucosa, podem ser visualizadas pelo patologista (RICHTER, 2003; EVANS *et al.*, 2006; WILSON, 2008; SMITH *et al.*, 2011).

Embora haja um risco de deiscência de pontos associado às biópsias de todas as camadas de intestino, um estudo retrospectivo relatou uma baixa incidência de complicações no período perioperatório após biópsias gastrointestinais de espessura total em gatos com linfoma (SMITH *et al.*, 2011).

Figura 10 – Biópsia de todas as camadas intestinais (seta), através de laparotomia.



Fonte: Costa; Souza; Damico (2017)

2.5.6 Imuno-histoquímica

A imuno-histoquímica é um método diagnóstico muito útil tanto em casos nos quais o exame histopatológico foi inconclusivo – uma vez que irá destacar padrões distintos de infiltração de linfócitos, como a colonização epitelial, que são importantes na avaliação da probabilidade de linfoma – quanto para a determinação do fenótipo da neoplasia, ou seja, o tipo celular predominante (MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2011; BARRIGA, 2013). Além disso, pode ser utilizada como fator prognóstico e na avaliação da terapêutica instituída (PATTERSON-KANE; KUGLER; FRANCIS, 2004; AMORIM; NETO; KIUPEL, 2016).

Essa ferramenta se baseia no uso da reação antígeno-anticorpo, na qual anticorpos primários se ligam à antígenos de superfície da célula a ser marcada, os chamados *Cluster of differentiation* (CD), em cortes histológicos. A vantagem dessa técnica é a associação da visualização do antígeno a ser pesquisado com sua localização no tecido (AMORIM; NETO; KIUPEL, 2016).

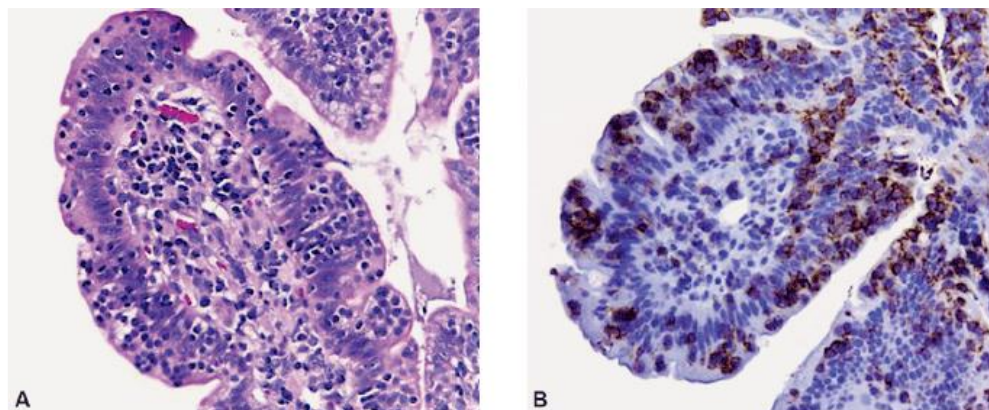
Existem diversos marcadores utilizados para determinar a imuno-fenotipagem nos linfomas em felinos (Tabela 1). O anticorpo anti-CD3 reconhece os linfócitos T (Figura 11) e, os anticorpos anti-CD20, CD45, CD79a, BLA.36 e Pax5 reconhecem linfócitos B (Figura 12) (BARRIGA, 2013; AMORIM; NETO; KIUPEL, 2016). Atualmente, não há um marcador de linhagem específica para células NK, sendo utilizado para o auxílio da imuno-fenotipagem desses linfomas o anticorpo Granzima B (AMORIM; NETO; KIUPEL, 2016). Alguns marcadores de taxa de proliferação celular também são utilizados, como o PCNA (Antígeno Nuclear de Proliferação Celular) e Ki-67/MIB-1 (BARRIGA, 2013).

Tabela 1 – Marcadores utilizados na imuno-histoquímica de linfoma e os tipos celulares identificados.

Anticorpos Anti/Marcadores	Interpretação
CD3	Expresso na superfície de linfócitos T maduros
CD4	Expresso por linfócitos T auxiliares
CD8	Expresso por linfócitos T citotóxicos e supressores
Granzima B	Expresso por linfócitos T citotóxicos
CD20	Expresso por linfócitos B maduros
CD45	Sua isoforma (CD45RA) é expressa por linfócitos B
CD79 α	Expresso por linfócitos B
BLA.36	Expresso por linfócitos B
Pax-5	Expresso por linfócitos B imaturos
Ki-67/MBI-1	Expressa a taxa de proliferação celular
PCNA	Expressa a taxa de proliferação celular

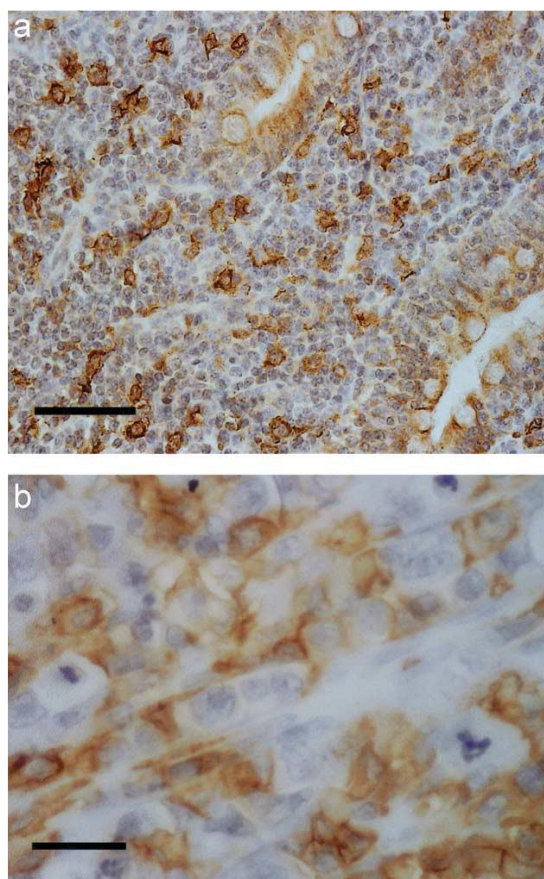
Fonte: adaptado de Valli; Kiupel; Bienzle (2016)

Figura 11 – Fotomicrografias intestinais felinas. (A) Intestino com células linfoides neoplásicas. (B) Imuno-histoquímica (marcação castanha). Positividade para o anticorpo CD3 – Neoplasia de linfócitos T.



Fonte: Amorim; Neto; Kiupel (2016)

Figura 12 – Intestino de felino com linfoma de células B. (A) Células tumorais expressando CD79 α . (B) Células tumorais expressando BLA.36.



Fonte: Waly *et al.* (2005)

É importante ressaltar que o LTAE-II não pode ser diagnosticado com base apenas no fenótipo de células T, uma vez que o tecido linfoide associado a mucosa (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* – MALT) consiste primariamente por linfócitos T, e sua população pode estar aumentada em casos de inflamação intestinal (MOORE *et al.*, 2005; EVANS *et al.*, 2006; KIUPEL *et al.*, 2011).

O uso de imuno-histoquímica para avaliar a uniformidade fenotípica de um infiltrado de mucosa ou para testar a clonalidade é complemento útil para a histopatologia (WALY *et al.*, 2005). Uma população linfocítica monomórfica dá suporte ao diagnóstico de linfoma, enquanto uma população de linfócitos e plasmócitos dá suporte ao diagnóstico de inflamação (BARRS; BEATTY, 2012b). Em um estudo, de 32 gatos diagnosticados com linfoma com base na histopatologia, a imuno-histoquímica revelou que, em cinco gatos, o infiltrado "neoplásico" era composto por uma população mista de pequenos linfócitos B e T e células plasmáticas. Com base nisso, todos os cinco casos foram reclassificados como enteropatias inflamatórias (WALY *et al.*, 2005).

2.5.7 PARR

A PCR para rearranjo de receptor do antígeno (PARR) é uma técnica cuja a finalidade é a detecção de clones de células T ou B, e pode ser utilizada como método adicional para aumentar as chances de distinção entre ELP e LTAE-II. Tanto lâminas de citologia, quanto de tecidos fixados em formalina, podem ser usados para os testes de PAAR (AVERY, 2012).

A população de linfócitos predominante na maioria gatos com LTAE-II são células T, assim como na ELP (MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012). Portanto, a avaliação da população de linfócitos para clonalidade pode ser um teste mais útil para tentar distinguir entre essas duas doenças, já que na ELP haverá infiltrado policlonal de células linfoides e, nas neoplasias, haverá infiltrado linfoide mono ou oligoclonal (MOORE *et al.*, 2005; AVERY, 2012).

Essa ferramenta se baseia na amplificação de DNA e na detecção de um segmento de gene que apresenta variabilidade. A leitura é realizada a partir da eletroforese em gel de poliacrilamida, onde a obtenção uma ou duas bandas nítidas, de tamanho semelhante, é indicativa de celularidade monoclonal e três a cinco bandas é indicativa de

celularidade oligoclonal. Por outro lado, bandas largas ou manchadas, com tamanhos diferentes, são interpretadas como celularidade policlonal. (MOORE *et al.*, 2005).

Para infiltrado de células T, utiliza-se a análise do rearranjo do gene TCRG (*T cell receptor gamma gene*). E, para células B, utiliza-se a CDR3 (*Complementarity Determining Region 3*) que é uma região variável da IgH (*Immunoglobulin Heavy Chain*). Infelizmente, a sensibilidade para detectar uma população de linfócitos clonais em gatos com linfoma alimentar usando PARR é de 78% para linfoma de células T e 50% para linfoma de células B (MOORE *et al.*, 2005; MOORE; RODRIGUEZ-BERTOS; KASS, 2012). É importante, portanto, examinar todo o quadro clínico e não confiar em apenas um teste de diagnóstico.

Como a clonalidade nem sempre é específica para malignidade, essa técnica não deve ser utilizada como teste diagnóstico único para LTAE-II. Uma abordagem diagnóstica que combina a avaliação de características histológicas, imunofenótipo e análise de clonalidade é ideal para diferenciar LTAE-II de ELP (KIUPEL *et al.*, 2011).

2.6 Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial para o linfoma alimentar felino é a DII, que será descrita a seguir. Mais diferenciais incluem outras neoplasias que possam afetar o trato gastrointestinal de gatos, como o adenocarcinoma e o mastocitoma (WILSON, 2008; BARRS; BEATTY, 2012a).

2.6.1 Doença inflamatória intestinal

O termo “doença inflamatória intestinal” descreve um grupo de doenças intestinais que acometem a lâmina própria da mucosa intestinal pelo infiltrado difuso de células inflamatórias (linfócitos, plasmócitos, eosinófilos, neutrófilos e macrófagos). A DII é classificada conforme o tipo de célula infiltrada na parede intestinal e, as mais comuns são a enterite linfoplasmocitária (ELP), enterite linfocítica e colite linfoplasmocitária (TAMS, 2005). Embora não se conheça bem a etiopatogenia da DII, acredita-se que ela ocorra como consequência a um desequilíbrio entre o ambiente, o sistema imunológico e o microbioma de um hospedeiro geneticamente suscetível (MARSILIO, 2021).

O linfoma pode representar o estágio final de uma sequência histopatológica que vai desde a DII até o linfoma maligno. Essa patogênese é biologicamente plausível,

especialmente em gatos com linfoma de células pequenas, e é apoiada por evidências clínicas e histopatológicas. Por exemplo, os sinais clínicos são geralmente crônicos com progressão lenta, alguns gatos têm evidências de inflamação multifocal simultânea e linfoma em todo o intestino, o diagnóstico de DII pode preceder o diagnóstico de linfoma e alguns casos requerem ensaios moleculares ou de clonalidade para diferenciar entre as duas condições (KIUPEL *et al.*, 2011).

2.7 Estadiamento

Após a realização do diagnóstico de linfoma alimentar, o estadiamento do paciente deve ser feito, determinando-se a extensão da doença no seu local primário, e a presença ou ausência de metástases regionais ou distantes. Devem fazer parte do estadiamento uma análise laboratorial completa, radiografias torácicas em três projeções e avaliação abdominal ultrassonográfica (BILLER *et al.*, 2016). Um sistema de estadiamento para felinos com linfoma, adaptado ao linfoma alimentar pode ser utilizado (Tabela 2).

Tabela 2 – Estadiamento linfoma alimentar gatos

Estágio	Extensão da doença
1	Localizado somente em uma área anatômica
2	Tumor gastrointestinal primário, passível de ressecção cirúrgica, com ou sem envolvimento de linfonodos mesentéricos associados
3	Tumor gastrointestinal primário difuso não passível de ressecção cirúrgica
4	Estágios 1, 2 ou 3 com envolvimento de baço e/ou fígado
5	Estágios 1, 2, 3 ou 4 com envolvimento inicial do sistema nervoso central e/ou medula óssea

Fonte: Vail *et al.* (2007)

2.8 Tratamento

A quimioterapia é o tratamento de escolha para o linfoma alimentar felino e se divide em duas etapas. A primeira se baseia na indução da remissão neoplásica e, a segunda, na manutenção do paciente livre de neoplasia. O protocolo quimioterápico a ser escolhido (Tabela 3) irá variar de acordo com o tipo de linfoma diagnosticado, já que apresenta

características distintas (WILSON, 2008). Em geral, os gatos são bastante resistentes aos efeitos colaterais mais graves dos quimioterápicos e os tutores aceitam bem o tratamento, pois notam uma significativa melhora na qualidade de vida dos seus animais após o início da quimioterapia (TZANNES, 2008).

O tratamento precoce com corticoterapia, antes de iniciar protocolo quimioterápico é contraindicado, pois existe possibilidade de resistência à múltiplos fármacos (BERGMAN, 2003). O uso de corticoterapia, que é indicada para a DII, pode prejudicar a resposta ao tratamento quimioterápico do linfoma. Existem especulações de que o uso prévio e prolongado de corticosteroides possa induzir uma resistência a múltiplas drogas quimioterápicas, afetando negativamente a resposta ao tratamento (CARSTEN; WILLARD, 2001). Além disso, outro estudo mostrou que o uso prévio de corticoterapia diminuiu significativamente a sobrevida de felinos com linfoma após atingirem remissão completa (TAYLOR *et al.*, 2009).

É incomum que o linfoma alimentar se restrinja ao trato intestinal sem o envolvimento de linfonodos ou outros órgãos e, por essa razão, a ressecção cirúrgica apenas não constitui o tratamento de escolha (RICHTER, 2003). A ressecção de massa intestinal será indicada nos casos em que resulta em obstrução ou em risco de perfuração (SMITH *et al.*, 2011) e a combinação com a terapêutica quimioterápica pode resultar em melhor prognóstico (KRICK *et al.*, 2008).

2.8.1 Clorambucil + Prednisolona

A terapia com clorambucil e prednisolona pode ser utilizada em casos de LTAE-II, e normalmente os gatos apresentam respostas excelentes ao tratamento). Alguns estudos tiveram resultados satisfatórios quanto a taxa de remissão completa e média de sobrevida desses pacientes (FONDACARO *et al.*, 1999; KISELOW *et al.*, 2008; LINGARD *et al.*, 2009).

2.8.2 COP (Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisolona)

O protocolo COP pode ser empregado em felinos com LTAE-I/LDGB. Porém, alguns trabalhos apontaram baixo índice de remissão e baixa expectativa de vida (MAHONY *et al.*, 1995; KRICK *et al.*, 2008).

2.8.3 CHOP (Ciclofosfamida + Doxorubicina + Vincristina + Prednisolona)

O protocolo CHOP é um tratamento mais agressivo, indicado nos casos de LCG e alguns LTAE-I/LDGB. A doxorubicina associada ao tradicional COP parece aumentar a expectativa de vida de gatos com linfoma de grandes células (RICHTER, 2003).

Tabela 3 - Protocolos quimioterápicos mais utilizados para linfoma alimentar

Protocolo	Posologia
Clorambucil + Prednisolona	Prednisolona (VO): 10 mg/gato, a cada 24 horas Clorambucil (VO): 15 mg/m ² , a cada 24 horas, por 4 dias, a cada 3 semanas
	Prednisolona (VO): 5-10 mg/gato, a cada 12-24 horas Clorambucil (VO): 2 mg/gato, a cada 48-72 horas
	Prednisolona (VO): 10 mg, a cada 24 horas Clorambucil (VO): 15 mg/m ² , a cada 24 horas, por 4 dias, a cada 3 semanas
	Tratamento continuado por 2 anos.
COP (Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisolona)	Ciclofosfamida (VO): 300 mg/m ² , a cada 3 semanas Vincristina (IV): 0,75 mg/m ² , a cada 3 semanas Prednisolona (VO): 2 mg/kg, continuamente
	Tratamento continuado por 1 ano.
CHOP (Ciclofosfamida + Doxorubicina + Vincristina + Prednisolona)	Consiste no protocolo COP (descrito anteriormente). Ao ocorrer a remissão completa, a doxorubicina é introduzida (25 mg/m ² IV, a cada 3 semanas), durante 6 meses.

Fonte: Adaptado de Junior; Pimenta; Daniel (2015)

Se o animal não responder à indução inicial ou tiver uma recaída, os protocolos de resgate serão considerados. Esses protocolos são constituídos por fármacos ou combinações deles que tipicamente não são encontrados no protocolo primário e sim, para o uso em casos de resistência. A ciclofosfamida tem sido utilizada com boas respostas (GIEGER, 2011), assim como a lomustina (DUTELLE *et al.*, 2012).

2.9 Prognóstico

O principal fator prognóstico no linfoma alimentar felino é a resposta inicial à quimioterapia e se ocorre remissão. Gatos que alcançam remissão completa ou que apresentam tempo de remissão maior após tratamento quimioterápico, tem expectativa de vida maior em relação a aqueles que obtêm remissão parcial, ou não atingem (LINGARD *et al.*, 2009). Pacientes com sorologia negativa para FeLV também possuem prognóstico melhor (BARRS; BEATTY, 2012b).

De modo geral, felinos com LTAE-II tem uma expectativa de vida maior (cerca de 500 dias), melhor resposta à quimioterapia e maior tempo de remissão em relação a LTAE-I/LDGB (FONDACARO *et al.*, 1999; VALLI *et al.*, 2000; RICHTER, 2003; LINGARD *et al.*, 2009).

O prognóstico do LCG é grave, já que ele é agressivo e pouco responsivo à quimioterapia. A média de sobrevida dos pacientes afetados é de 57 dias (KRICK *et al.*, 2008). A hipoalbuminemia no LCG também foi relatada como prognóstico negativo (KRICK *et al.*, 2008).

3 CONCLUSÃO

O linfoma alimentar é uma das neoplasias de maior ocorrência em gatos. Os pacientes com essa enfermidade apresentam sinais clínicos inespecíficos. Sempre que houver sintomatologia gastrointestinal em felinos, principalmente quando for crônica, deve-se realizar diagnóstico diferencial para linfoma alimentar. Para isso, é necessário fazer uma abordagem correta dos animais, que se inicia pelo exame físico com palpação de linfonodos e abdômen, seguida de exames complementares, destacando-se a ultrassonografia abdominal. Ainda assim, a diferenciação entre o linfoma alimentar e a doença inflamatória intestinal, é desafiadora, portanto, devemos fazer o uso de outras ferramentas diagnósticas. O exame citológico, quando negativo, não exclui a necessidade da realização da biopsia intestinal. Logo, a histopatologia e imuno-histoquímica acabam sendo priorizadas e, frequentemente, trazendo melhores resultados, pois possibilitam a visualização da morfologia das células e imunofenótipo. Mesmo assim, o clínico não deve se basear apenas em um único exame, pois o conjunto de informações trará resultados mais fidedignos. O diagnóstico precoce, aliado a modalidades terapêuticas, ajudam na melhor qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- AMORIM, R. L.; NETO, R. T.; KIUPEL, M. Imuno-histoquímica no diagnóstico oncológico. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 9. p. 218-238.
- ANDREASEN, C. B. *et al.* Cavidade oral, trato gastrointestinal e estruturas associadas. *In*: RASKIN, R. E.; MEYER, D. J. (ed.). **Citologia clínica de cães e gatos: atlas colorido e guia de interpretação**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. cap. 7. p. 390-435.
- AVERY, A. C. Molecular diagnostics of hematologic malignancies in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [S.l.], v. 42, n. 1, p. 97-110, jan. 2012. DOI: 10.1016/j.cvsm.2011.11.001
- BARRIGA, V. M. **Avaliação citológica, histológica e imunoistoquímica do linfoma alimentar em felinos domésticos**. 2013. 108 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.
- BARRS, V.; BEATTY, J. Feline alimentary lymphoma: 1. classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 14, n. 3, p. 182-190, feb. 2012a. DOI: 10.1177/1098612X12439265
- BARRS, V.; BEATTY, J. Feline alimentary lymphoma: 2. further diagnostics, therapy and prognosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 14, n. 3, p. 191-201, 27 feb. 2012b. DOI: 10.1177/1098612X12439266
- BERGMAN, P. J. Mechanisms of anticancer drug resistance. **Veterinary Clinical Small Animal**, v. 33, n. 3, p. 651-667, may 2003. DOI: 10.1016/S0195-5616(03)00004-4
- BERTONE, E. R.; SNYDER, L. A.; MOORE, A. S. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. **American Journal of Epidemiology**, [S.l.], v. 156, n. 3, p. 268-273, apr. 2002. DOI: 10.1093/aje/kwf044
- BILLER, B. *et al.* 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.52, n.4, p.181-204, aug. 2016. DOI: 10.5326/JAAHA-MS-6570
- BRISCOE, K. A. *et al.* Histopathological and immunohistochemical evaluation of 53 cases of feline lymphoplasmacytic enteritis and low-grade alimentary lymphoma. **Journal Of Comparative Pathology**, [S.l.], v. 145, n. 2-3, p. 187-198, aug. 2011. DOI: 10.1016/j.jcpa.2010.12.011
- CALLANAN, J. J. *et al.* Histologic classification and immunophenotype of lymphosarcomas in cats with naturally and experimentally acquired feline immunodeficiency virus infections. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 33, n. 3, p. 264-272, may 1996. DOI: 10.1177/030098589603300302

CARSTEN, E. A.; WILLARD, M. D. Gastrointestinal lymphoma and inflammatory bowel disease. *In*: AUGUST, J. R. (ed.). **Consultations in feline internal medicine**. Philadelphia: WB Saunders, 2001. v.4, cap.63, p. 499-505.

COSTA, F. V. A.; SOUZA, H. J. M.; DAMICO, C. B. Linfoma e desordens mieloproliferativas em felinos. *In*: COSTA, F. V. A *et al.* **Oncologia felina**. Rio de Janeiro: L.F. Livros de Veterinária, 2017. cap. 15. p. 315-356

COUTO, C. G. What is new on feline lymphoma?. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 3, n. 4, p. 171-176, dec. 2001. DOI: 10.1053/jfms.2001.0146

DANIAUX, L. A. *et al.* Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 16, n. 2, p. 89-98, feb. 2014. DOI: 10.1177/1098612X13498596

DARBÈS, J. *et al.* Large lymphocyte leukemia/lymphoma in six cats. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 35, n. 5, p. 370-379, sep. 1998. DOI: 10.1177/030098589803500506

DI DONATO, P. *et al.* Ultrasonographic measurement of the relative thickness of intestinal wall layers in clinically healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 16, n. 4, p. 333-339, oct. 2013. DOI: 10.1177/1098612X13509080

DUTELLE, A. L. *et al.* Evaluation of lomustine as a rescue agent for cats with resistant lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. [S.l.], v. 14, n. 10, p. 694-700, may 2012. DOI: 10.1177/1098612X12448017

ENDO, Y. *et al.* Molecular characteristics of malignant lymphomas in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 57, n. 3-4, p. 153-167, july 1997. DOI: 10.1016/s0165-2427(97)00004-4

EVANS, S. E. *et al.* Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [S.l.], v. 229, n. 9, p. 1447-1450, nov. 2006. DOI: 10.2460/javma.229.9.1447

FIGUEIREDO, R. S. **Lesões em 224 Baços de Cães Esplenectomizados e Avaliação de Técnicas Alternativas para Diagnóstico Microscópico Prévio**. 2018. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal nos Trópicos) – Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018.

FINOTELLO, R. *et al.*: Feline large granular lymphocyte lymphoma: an italian society of veterinary oncology (SIONCOV) retrospective study, **Veterinary and Comparative Oncology**, [S.l.], n. 1, v. 16, p. 159 – 166, may 2017. DOI: 10.1111/vco.12325

FONDACARO, J. V. *et al.* Feline gastrointestinal lymphoma: 67 cases (1988-1996). **European Journal of Comparative Gastroenterology**, [S.l.], v.4, n.2, p.5-11, 1999.

FRANKS, P. T. *et al.* Feline large granular lymphoma. **Veterinary pathology**, [S.l.], v. 23, n. 2, p. 200-202, mar. 1986. DOI: 10.1177/030098588602300215

GABOR, L. J.; MALIK, R.; CANFIELD, P. J. Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. **Australian Veterinary Journal**, [S.l.], v. 76, n. 11, p. 725-732, mar. 1998. DOI: 10.1111/j.1751-0813.1998.tb12300.x

GABOR, L. J. *et al.* Feline immunodeficiency virus status of australian cats with lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal**, [S.l.], v.79, n.8, p.540-545, aug. 2001. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2001.tb10742.x

GIEGER, T. Alimentary lymphoma in cats and dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [S.l.], v. 41, n. 2, p. 419-432, mar. 2011. DOI: 10.1016/j.cvsm.2011.02.001

GOGGIN, J. M. *et al.* Ultrasonographic measurement of gastrointestinal wall thickness and the ultrasonographic appearance of the ileocolic region in healthy cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, [S.l.], v. 36, n. 3, p. 224-228, june 2000. DOI: 10.5326/15473317-36-3-224

GRIFFIN, S. Feline abdominal ultrasonography: what's normal? what's abnormal? the diseased gastrointestinal tract. **Journal Of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 21, n. 11, p. 1047-1060, oct. 2019. DOI: 10.1177/1098612X19880434

HARDY, W. D. *et al.* Development of virus non-producer lymphosarcomas in pet cats exposed to FeLV. **Nature**, [S.l.], v. 288, n. 5786, p. 90-92, aug. 1980. DOI: 10.1038/288090a0

HARDY, W. D. Hematopoietic tumors of cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, [S.l.], v. 17, p. 921-940, nov. 1981.

HARRIS, N. L. *et al.* A revised european-american classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. **Blood**, [S.l.], v. 84, n. 5, p. 1361-1392, sep. 1994. DOI: 10.1182/blood.V84.5.1361.1361

HAYES, A. Feline lymphoma 2. specific disease presentations. **In Practice**, [S.l.], v. 28, n. 10, p. 578-585, nov. 2006. DOI: 10.1136/inpract.28.10.578

JACKSON, M. L. *et al.* Feline leukemia virus detection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue from cats with lymphosarcoma. **Canadian Journal of Veterinary Research**, [S.l.], v.57, n.4, p.269-276, oct. 1993.

JACKSON, M. L. *et al.* Immunohistochemical identification of B and T lymphocytes in formalin-fixed, paraffin-embedded feline lymphosarcomas: relation to feline leukemia virus status, tumor site, and patient age. **Canadian Journal of Veterinary Research**, [S.l.], v.60, n.3, p.199-204, july 1996.

JUNIOR, A. R.; PIMENTA, M. M.; DANIEL, A. G. T. Gastroenterologia em felinos. *In*: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (eds.). **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. v. 1. cap 121. p. 3059-3138

KARIYA, K.; KONNO, A.; ISHIDA, T. Perforin-like immunoreactivity in four cases of lymphoma of large granular lymphocytes in the cat. **Veterinary Pathology**, v. 34, n. 2, p. 156-159, mar. 1997. DOI: 10.1177/030098589703400210

KISELOW, M. A. *et al.* Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [S.l.], v. 232, n. 3, p. 405-410, feb. 2008. DOI: 10.2460/javma.232.3.405

KIUEP, M. *et al.* Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 48, n. 1, p. 212-222, jan. 2011. DOI: 10.1177/0300985810389479

KRICK, E. L.; SONREMO, K. U. A review and update on gastrointestinal lymphoma in cats. *In*: LITTLE, S. E. (ed.). **August's consultations in feline internal medicine**. 7. ed. St. Louis: Elsevier, 2016. cap. 57. p. 561-571.

KRICK, E. L. *et al.* Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996-2004). **Veterinary and Comparative Oncology**, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 102-110, june 2008. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2007.00146.x

LEITE-FILHO, R. V. *et al.* Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in Southern Brazil. **Veterinary and comparative oncology**, v. 18, n. 2, p. 224-230, july. 2020. DOI: 10.1111/vco.12535

LINGARD, A. E. *et al.* Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 11, n. 8, p. 692-700, aug. 2009. DOI: 10.1016/j.jfms.2009.05.021

LOUWERENS, M. *et al.* Feline lymphoma in the post – feline leukemia virus era. **Journal of veterinary internal medicine**, [S.l.], v. 19, n. 3, p. 329-335, feb. 2005. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02703.x

MAGDEN, E.; QUACKENBUSH, S. L.; VANDEWOUNDE, S. FIV associated neoplasms—a mini-review. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 143, n. 3-4, p. 227-234, oct. 2011. DOI: 10.1016/j.vetimm.2011.06.016

MAHONY, O. M. *et al.* Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [S.l.], v. 207, n. 12, p. 1593-1598, dec. 1995.

MARSILIO, S. Differentiating inflammatory bowel disease from alimentary lymphoma in cats: does it matter? **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [S.l.], v. 51, n. 1, p. 93-109, jan. 2021. DOI: 10.1016/j.cvsm.2020.09.009

MOORE, A. S. *et al.* A comparison of doxorubicin and COP for maintenance of remission in cats with lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v.10, n.6, p.372-375, dec. 1996. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02083.x

MOORE, P. F. *et al.* Characterization of feline T cell receptor gamma (TCRG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 106, n. 3-4, p. 167-178, 15 July 2005. DOI: 10.1016/j.vetimm.2005.02.014

MOORE, P. F.; RODRIGUEZ-BERTOS, A.; KASS, P. H. Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype and molecular clonality. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 49, n. 4, p. 658-668, 19 apr. 2012. DOI: 10.1177/0300985811404712

NYLAND, T. G.; WALLACK, S. T.; WISNER, E. R. Needle-tract implantation following us-guided fine-needle aspiration biopsy of transitional cell carcinoma of the bladder, urethra, and prostate. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, [S.l.], v. 43, n. 1, p. 50-53, may 2002. DOI: 10.1111/j.1740-8261.2002.tb00443.x

PATTERSON-KANE, J. C.; KUGLER, B. P.; FRANCIS, K. The possible prognostic significance of immunophenotype in feline alimentary lymphoma: a pilot study. **Journal of Comparative Pathology**, [S.l.], v. 130, n. 2-3, p. 220-222, apr. 2004. DOI: 10.1016/j.jcpa.2003.09.008

PENNINCK, D. G. *et al.* Ultrasonography of alimentary lymphosarcoma in the cat. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, [S.l.], v. 35, n. 4, p. 299-306, July 1994. DOI: 10.1111/j.1740-8261.1994.tb02045.x

POLI, A. *et al.* Malignant lymphoma associated with experimentally induced feline leukemia virus. **Journal of Comparative Pathology**, [S.l.], v.110, n.4, p.319-328, may 1994. DOI: 10.1016/s0021-9975(08)80309-x

RICHTER, K. P. Feline gastrointestinal lymphoma. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [S.l.], v. 33, n. 5, p. 1083-1098, sep. 2003. DOI: 10.1016/s0195-5616(03)00054-8

SANTANA, A. E. *et al.* Citologia aspirativa por agulha fina aplicada ao estudo das neoplasias. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 5. p. 113-133.

SCHMIDT, B. R. Lymphoma. *In*: NORSWORTHY, G. D. (ed.). **The feline patient**. 5. ed. Hoboken: Wiley Blackwell, 2018. cap. 132. p. 381-383.

SHELTON, G. H. *et al.* Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections and their relationships to lymphoid malignancies in cats: a retrospective study (1968-1988). **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [S.l.], v. 3, n. 6, p. 623-630, June 1990.

SMITH, V. *et al.* Hair nicotine concentration of cats with gastrointestinal lymphoma and unaffected control cases. **Veterinary Record**, [S.l.], v. 186, n. 13, p. 414, Jan, 2020. DOI: 10.1136/vr.105564

SMITH, A. L. *et al.* Perioperative complications after full-thickness gastrointestinal surgery in cats with alimentary lymphoma. **Veterinary Surgery**, [S.l.], v. 40, n. 7, p. 849-852, oct. 2011. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2011.00863.x

STEIN, T. J. *et al.* Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. **Journal of the American Animal Hospital Association**, [S.l.], v. 46, n. 6, p. 413-417, nov. 2010. DOI: 10.5326/0460413

TAMS, T. R. Doenças crônicas do intestino delgado. *In: Gastroenterologia de pequenos animais*. 2 ed. São Paulo: Roca, 2005. cap. 7, p. 207-245.

TAYLOR, S. S. *et al.* Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. **Journal of Small Animal Practice**, [S.l.], v. 50, n. 11, p. 584-592, june 2009. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2009.00813.x

TZANNES, S. *et al.* Owners 'perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v.10, n.1, p.73-81, feb. 2008. DOI: 10.1016/j.jfms.2007.05.008

VAIL, D. M. *et al.* Feline lymphoma (145 cases): proliferation indices, cluster of differentiation 3 immunoreactivity, and their association with prognosis in 90 cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine /American College of Veterinary Internal Medicine**; v. 12, n. 5, p. 349-354, oct. 1998. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02134.x

VALLI, V. E. O. *et al.* The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, [S.l.], v. 12, n. 4, p. 295-306, 1 july 2000. DOI: 10.1177/104063870001200401

VALLI, V. E. O.; KIUPEL, M.; BIENZLE, D. Hematopoietic system: lymph nodes. *In: JUBB, K. V. G.; KENNEDY; P. C.; PALMER, N. Pathology of domestic animals*. 6 ed. St. Louis: Elsevier, 2016. v. 3, cap. 2. p. 213-242.

VALLI, V. E.; BIENZLE, D.; MEUTEN, D. J. Tumors of the hemolymphatic system. *In: MEUTEN, D. J. (ed.). Tumors in Domestic Animals*. 5 ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2017. v. 1, cap. 7. Pag. 203-321.

WALY, N. E. *et al.* Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. **Journal of Comparative Pathology**, [S.l.], v. 133, n. 4, p. 253-260, nov. 2005. DOI: 10.1016/j.jcpa.2005.05.004

WILSON, H. M. Feline alimentary lymphoma: demystifying the enigma. **Topics in Companion Animal Medicine**, [S.l.], v. 23, n. 4, p. 177-184, nov. 2008. DOI: 10.1053/j.tcam.2008.10.003

WINTER, M. D. *et al.* Ultrasonographic evaluation of relative gastrointestinal layer thickness in cats without clinical evidence of gastrointestinal tract disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 16, n. 2, p. 118-124, 1 aug. 2014. DOI: 10.1177/1098612X13499013

ZWINGENBERGER, A. L. *et al.* Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 24, n. 2, p. 289-292, mar. 2010. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2009.0457.x