

1                   **OBSTRUÇÃO DA VEIA SAFENA EM EQUINO POR TROMBO VENOSO**  
2                   **ASSOCIADO A LINFOMA MULTICÊNTRICO - RELATO DE CASO**  
3                   **SAPHENOUS VEIN OBSTRUCTION IN HORSES DUE TO VENOUS THROMBUS**  
4                   **ASSOCIATED WITH MULTICENTRIC LYMPHOMA – CASE REPORT**

5  
6  
7                   **RESUMO**

8                   Os tumores hemolinfáticos são incomuns em cavalos, porém, o linfoma é o mais frequente  
9                   deles. Os sinais clínicos variam dependendo da localização do tumor, sendo os mais comuns  
10                  depressão, perda progressiva de peso e linfadenopatia e anemia. O objetivo do presente estudo  
11                  é relatar o caso de uma obstrução da veia safena por linfoma multicêntrico em uma égua de 13  
12                  anos, sem raça definida, apresentando ferida com tecido de granulação exuberante na região da  
13                  articulação metatársica falangeana do membro posterior esquerdo, anemia e perda de peso.  
14                  Devido ao estado debilitado e ao decúbito persistente, a égua foi eutanasiada. O exame pós-  
15                  morte revelou um trombo mediu 15 cm de comprimento por 11 cm de diâmetro com aparência  
16                  nodular e esbranquiçada. Em humanos, existe uma correlação entre doença linfoproliferativa e  
17                  doença autoimune, pois o estímulo antigênico e a resposta inflamatória gerada pela doença  
18                  autoimune pode ser capaz de transformar uma população de linfócitos policlonais em uma  
19                  população monoclonal, compatível com uma linfoproliferação. No caso da égua, não houve  
20                  doença autoimune, mas a inflamação crônica causada pela lesão da pitiose pode ter sido a causa  
21                  do desenvolvimento do linfoma, já que este era único e no mesmo membro do tecido de  
22                  granulação exuberante.

23                  Palavras-chave: trombo venoso, linfoma, cavalo, anemia, emagrecimento

24                  **ABSTRACT**

25                  Hemolympathic tumors are uncommon in horses, however, lymphoma is the most frequent of  
26                  them. Clinical signs vary depending on the location of the tumor, with the most common being  
27                  depression, progressive weight loss and lymphadenopathy, and anemia. The aim of this study  
28                  is to report the case of an obstruction of saphenous vein by multicentric lymphoma in a mare  
29                  13 years old, presenting wound with exuberant granulation tissue in the metatarsal phalangeal  
30                  joint region of the left hind limb, anemia and loss of weight. Due to weakened state and  
31                  persistent decubitus, the mare was euthanized. Postmortem examination revealed a thrombus  
32                  measuring 15 cm in length by 11 cm in diameter with nodular and whitish appearance. In  
33                  humans, there is a correlation between lymphoproliferative disease and autoimmune disease,  
34                  since the antigenic stimulus and the inflammatory response generated by the autoimmune

35 disease may be able to transform a population of polyclonal lymphocytes into a monoclonal  
36 population, compatible with a lymphoproliferation. In the case of mare, there was no  
37 autoimmune disease, but the chronic inflammation caused by pythiosis injury may have been  
38 the cause of lymphoma development, since lymphoma was unique and in the same limb of  
39 exuberant granulation tissue.

40 Key words: venous thrombus, lymphoma, horse, anemia, weight loss

41

## 42 **INTRODUÇÃO**

43 O linfoma é uma neoplasia sistêmica de multiplicação rápida, que se origina a partir da  
44 multiplicação clonal descontrolada de células linforreticulares, que normalmente se inicia em  
45 tecidos linfoides como linfonodos, baço, fígado e medula óssea, podendo se desenvolver em  
46 praticamente qualquer órgão, pela contínua migração dos linfócitos pelos diferentes tecidos do  
47 organismo (Meyer et al., 2006). Das neoplasias que acometem os equinos, o linfoma é a de  
48 maior incidência, variando entre 1,3 a 4% entre todas. É encontrado em animais de todas as  
49 idades e não tem predisposição por sexo ou raça (Munhoz et al., 2009).

50 Devido à variedade de sinais clínicos não específicos, o diagnóstico de linfoma pode ser difícil  
51 e a confirmação *ante mortem* ocorre em menos de 60% dos casos (Rhind e Dixon, 1999;  
52 Montgomery et al., 2009; Silva et al., 2012).

53 O objetivo desse estudo é relatar o caso de obstrução da veia safena causada por linfoma  
54 multicêntrico em uma égua que apresentou uma ferida com exuberante tecido de granulação  
55 concomitante e infecção sistêmica, o que dificultou o diagnóstico.

56

## 57 **RELATO DE CASO**

58 Foi atendida no Complexo Veterinário da Universidade Cruzeiro do Sul (São Paulo-S.P.),  
59 uma égua, sem raça definida, 13 anos, 320 kg (escore corporal 3/9), que apresentava uma ferida  
60 com extenso tecido de granulação (Figura 1) e presença de miíase na região da articulação  
61 metatársica-falangeana do membro pélvico esquerdo. O proprietário referiu o início da  
62 formação da ferida há seis meses e negou vacinação e vermifugação. Queixou-se também de  
63 emagrecimento progressivo, apesar de ser alimentada duas vezes ao dia com uma mistura de  
64 farelo de trigo e quirera de milho.

65 No exame físico foram observados aumento de volume do membro desde a região proximal  
66 à ferida até acima da articulação tíbio-társica, membranas mucosas pálidas, frequências  
67 cardíaca e respiratória normais, temperatura retal de 37,7 ° C. A égua foi internada para a  
68 realização da biópsia e tratamento da ferida. No primeiro hemograma, realizado no mesmo dia

69 da internação, apresentou anemia ( $3,98 \times 10^9/\text{mm}^3$  e hemoglobina 5,8 g/dL), hematócrito 18%  
70 e leucócitos dentro dos limites de normalidade para a espécie. Devido ao estado geral, excluiu-  
71 se a possibilidade de excisão cirúrgica do tecido de granulação e foi instituído um tratamento  
72 tópico com sulfato de cobre.

73 Após quinze dias, a égua apresentou sinais de dor (frequência cardíaca de 110 bpm),  
74 permanecendo em decúbito lateral por uma noite. Foi necessária a utilização da talha para  
75 colocá-la em estação e, neste momento, foi possível observar um pronunciado aumento de  
76 volume em todo o membro pélvico esquerdo, chegando até a região inguinal (Figura 2), com  
77 ingurgitação da veia safena (Figura 3). O animal foi medicado com fenilbutazona (4,1 mg/kg,  
78 IV) e recebeu aplicação de ducha fria por 20 minutos. Foi realizado exame ultrassonográfico  
79 com Doppler da região. Após a medicação caminhou voluntariamente e deitou novamente após  
80 5 horas, permanecendo em decúbito lateral por três dias.

81 Na ultrassonografia com Doppler foi constatada a presença de trombo na veia safena com  
82 obstrução quase total do fluxo sanguíneo, conforme ilustrado na Figura 4.

83 Devido ao quadro sistêmico de anemia, caquexia e dor, em decisão conjunta com o  
84 proprietário optou-se pela eutanásia.

85 O exame *postmortem* revelou edema subcutâneo desde a região inguinal do membro  
86 posterior esquerdo até o gradil costal, múltiplos abscessos, alguns calcificados, em órgãos como  
87 fígado, pulmões e intestinos. Foram colhidas amostras desses órgãos para análise  
88 histopatológica e bacteriológica, pois, num primeiro momento houve suspeita de tuberculose,  
89 infecção por *Rhodococcus equi* ou *Streptococcus equi*. Observou-se também linfadenopatia  
90 dos linfonodos parotídeos, mesentéricos e mediastinais.

91 A veia safena foi dissecada e o trombo estava localizado na região inguinal. Suas medidas  
92 foram 15 cm de comprimento por 11 cm de diâmetro (Figura 5), com aspecto nodular e  
93 esbranquiçado.

94 Os achados histopatológicos revelaram pneumonia, hepatite, enterite granulomatosa fúngica  
95 associada à amiloidose, necrose caseosa, fibrose e calcificação distrófica severa nesses órgãos.  
96 Inflamação multifocal piogranulomatosa e granulomatosa com fibrose pronunciada. Os  
97 piogranulomas consistiam de focos necróticos, infiltrados e circundados por neutrófilos,  
98 macrófagos epitelioides, plasmócitos, células gigantes multinucleadas e eosinófilos. Vasculite  
99 necrosante e trombos de fibrina acompanharam todo processo.

100 Com finalidade diagnóstica, foi realizada marcação histoquímica das lesões teciduais com  
101 as colorações de Grocott (para micoses), Gram (para bacterioses) e Ziehl-Neelsen (para

102 micobacterioses), sendo detectadas bactérias Gram-negativas e ausência de marcação nas  
103 colorações de Grocott e Ziehl-Neelsen.

104 Foi notada obstrução vascular por trombo (flebotrombose, Figura 6), com estratificação em  
105 linha de leucócitos e hemácias, plaquetas e fibrina e ausência de patógenos associados,  
106 caracterizando um trombo misto asséptico. Adicionalmente, observou-se linfonodo reativo  
107 associado, apresentando hiperplasia de polpa branca, linfócitos e plasmócitos pleomórficos,  
108 com condensação nucleolar, baixo índice mitótico, linfocitólise e amiloidose associada. Por  
109 meio de exame histopatológico, foi confirmado o diagnóstico de linfoma multicêntrico.

110 A análise imunofenotípica da lesão linfoproliferativa foi realizada por imuno-histoquímica,  
111 utilizando-se anticorpos *mice anti-Ki-67* (MIB-1, Immunotech, Rio de Janeiro, Brasil), *rabitt*  
112 *anti-CD3* (para linfócitos T, A0452, Dako, Glostrup, Dinamarca) *erabbit anti-Pax5* (para  
113 linfócitos B, M0755, Dako, Glostrup, Dinamarca), todos na diluição 1:600. As lâminas foram  
114 desparafinadas, reidratadas e submetidas à recuperação antigênica em forno de micro-ondas,  
115 fervendo-se as lâminas em tampão citrato. A seguir, as mesmas foram submetidas a bloqueio  
116 com peroxidase endógena, incubação com o anticorpo primário, com posterior incubação com  
117 o anticorpo secundário biotilado anti-imunoglobulinas, incubação com o complexo  
118 estreptavidina-biotina-peroxidase e revelação com solução contendo diaminobenzidina (DAB)  
119 e peróxido de hidrogênio. As lâminas foram posteriormente contracoradas com hematoxilina.

120 Pela análise imuno-histoquímica evidenciou-se marcação intracitoplasmática positiva para  
121 Pax5 (3+/5+) e CD3 (4+/5+), bem como intranuclear para Ki-67 (4+/5+). O linfoma  
122 multicêntrico foi então caracterizado como um linfoma de grandes células B rico em células T  
123 (*T-cell-rich large B-cell lymphoma* - TCRLBCL) de baixo grau, com contagem de índice  
124 mitótico de 3, com concomitante doença bacteriana Gram-negativa granulomatosa sistêmica.

125

## 126 **DISCUSSÃO**

127

128 Linfoma equino é uma doença heterogênea, com muita variação nos sinais apresentados, no  
129 curso clínico, nos achados laboratoriais e patológicos. Tumores hemolinfáticos em cavalos são,  
130 aparentemente, raros, sendo os linfomas os mais frequentes (Munhoz *et al.*, 2009).

131 Embora a forma multicêntrica seja a mais comum em equinos, tumores solitários são os mais  
132 raros e foram descritos em língua (Rhind e Dixon, 1999), vesícula urinária (Sweeney *et al.*,  
133 1991), útero (Freeman *et al.*, 1997) e uretra (Montgomery *et al.*, 2009).

134 Durham *et al* (2012) estudaram 203 casos de equinos com linfoma classificados de acordo  
135 com os critérios estabelecidos pela World Health Organization (WHO) e concluíram que o tipo

136 mais prevalente é o TCRLBCL multicêntrico, o mesmo tipo relatado no presente estudo, que  
137 também apresentava baixo índice mitótico. Tumores indolentes são associados a um longo  
138 curso clínico em cães e gatos, porém, em cavalos ainda não existem estudos.

139 Os sinais clínicos dependem da função do órgão envolvido, do grau de envolvimento e curso  
140 da doença, podendo aparecer insidiosamente ou agudamente. Porém, todos os tipos de linfoma  
141 podem apresentar sinais como perda de peso, depressão, letargia, edema das porções ventrais  
142 do corpo ou distais dos membros, febre recorrente e linfadenopatia de linfonodos periféricos  
143 (Meyer *et al.*, 2006; Montgomery *et al.*, 2009; Taintor e Schleis, 2011). A égua do presente  
144 relato apresentava ferida com tecido de granulação exuberante na região da articulação  
145 metatársica-falangeana e edema distal do membro contralateral, porém, como apoiava seu peso  
146 no membro sem a ferida, dificultou a compreensão da origem desse edema. Apresentou também  
147 linfadenopatia periférica, mas, ao exame clínico, somente pode ser observada nos linfonodos  
148 parotídeos. Os outros linfonodos acometidos eram os mesentéricos e mediastínicos, que só  
149 puderam ser observados na necropsia.

150 A égua apresentou anemia, porém, devido à ferida extensa e de longo curso, não se sabe se  
151 foi causada pelo linfoma. Durante os quinze dias de internação, recebeu ração comercial para  
152 manutenção duas vezes ao dia e feno de alfafa à vontade, mas não houve mudança na série  
153 vermelha de seu hemograma. Taintor e Schleis (2011) concluíram que quando a anemia é  
154 proveniente do linfoma, é resultante da combinação entre a prematura destruição dos anticorpos  
155 de superfície das hemáceas, inadequada produção e inflamação crônica.

156 A necropsia da égua em questão revelou a presença de piogranulomas em múltiplos órgãos,  
157 como fígado, pulmões, intestinos e linfonodos. Imunossupressão e imunodeficiência já foram  
158 correlacionadas com linfomas em equinos e descritas anteriormente por Furr *et al.* (1992). O  
159 diagnóstico de linfoma na égua foi realizado *postmortem*, o que torna praticamente impossível  
160 saber se existiu imunossupressão e imunodeficiência e se a disseminação bacteriana ocorreu  
161 por essa razão.

162 Montgomery *et al.* (2009) relataram um caso de linfoma pélvico que causou compressão da  
163 uretra em uma égua de 6 anos, que também apresentava emagrecimento (escore 3/9 na escala  
164 de Henneke), sendo também, somente na necropsia, observada broncopneumonia supurativa  
165 por *Streptococcus equi spp. zooepidemicus* e infestação verminótica, representando outro caso  
166 de difícil diagnóstico, mas sugestivo de ter ocorrido imunossupressão pelo linfoma. Silva *et al.*  
167 (2012) também relataram um caso de linfoma em um equino macho de 6 anos, porém,  
168 multicêntrico. O animal apresentou sinais clínicos de pneumonia, anorexia, edema ventral,  
169 linfadenopatia de linfonodos submandibulares, pré-escapulares e inguinais e emagrecimento

170 progressivo. Como havia histórico de adenite equina dois meses antes de ser encaminhado para  
171 o hospital, a suspeita inicial foi garrotilho bastardo e púrpura hemorrágica. O diagnóstico, mais  
172 uma vez, foi fechado na necropsia e no exame histopatológico, no qual se observou linfoma em  
173 linfonodos, baço, fígado, coração, diafragma, estômago e pulmões.

174 Em humanos, existe uma correlação entre doença linfoproliferativa e doença autoimune.  
175 Entre as hipóteses que visam explicar esta inter-relação, postula-se que o estímulo antigênico e  
176 a resposta inflamatória gerada pela doença autoimune seja capaz de transformar uma população  
177 de linfócitos policlonais em uma população monoclonal, compatível com uma  
178 linfoproliferação. Os linfócitos B apresentam funções regulatórias complexas dentro do sistema  
179 imune, além de serem precursores das células secretoras de anticorpos. Células-tronco linfoides  
180 são produzidas pela medula óssea. Elas amadurecem em células B e T indiferenciadas e se  
181 direcionam para os linfonodos onde são submetidas à exposição antigênica no centro  
182 germinativo dos folículos. As células B se proliferam e sofrem transformações neste centro, o  
183 qual é envolto por uma zona de manto e uma zona marginal. As células B antígeno específico  
184 geradas nestes folículos seguem para regiões mais periféricas do linfonodo, onde  
185 consequentemente ficam as células plasmocíticas produtoras de imunoglobulinas. A  
186 proliferação das células T ocorre na região para cortical do linfonodo. Mediante a proeminente  
187 atividade celular, molecular e genética que ocorre no centro germinativo, reações neste local  
188 são um grande fator de risco para a ocorrência ou iniciação de transformação maligna da célula  
189 B, tanto que a maioria dos linfomas associados às doenças autoimunes parece se desenvolver  
190 durante a ativação antigênica ou no estágio subsequente a esta exposição. Durante as reações  
191 no centro germinativo, translocações cromossômicas ou mutações de genes regulatórios não-  
192 imunoglobulinas podem ocorrer ou se tornar evidentes, levando a disfunção do ciclo celular  
193 e/ou inibindo a apoptose, necessária para a manutenção da homeostasia das células B (Lendgren  
194 *et al.*, 2006).

195 No caso da égua do presente relato, não houve doença autoimune, mas a inflamação crônica  
196 causada pela lesão do membro pode ter sido a causa do desenvolvimento do linfoma, já que  
197 este era único e no mesmo membro do tecido de granulação exuberante.

198

## 199 **CONCLUSÃO**

200

201 Neoplasias internas são difíceis de diagnosticar em equinos, muitas vezes apresentam sinais  
202 clínicos sutis ou inespecíficos, caracterizados como síndromes paraneoplásicas, ou seja,  
203 alterações metabólicas decorrentes do metabolismo neoplásico. Sinais como emagrecimento

204 progressivo, edema, linfadenopatia, hipoproteinemia, hipocalcemia e anemia devem ser  
205 considerados indícios para que o linfoma seja incluído no diagnóstico diferencial.

206

## 207 **REFERÊNCIAS**

208

209 DURHAM, A.C.; PILLITTERI, C.A.; SAN MUINT, M.; VALLI, V.E. Two hundred three  
210 cases of equine lymphoma classified according to the World Health Organization (WHO)  
211 classification criteria. *Veterinary Pathology*, v.50, n.1, p.86-93, 2012.

212 FREEMAN, S.L.; ENGLAND, G.C.; BJORNSON, S.; SMITH, R.K. Uterine T cell lymphoma  
213 in a mare, with multicentric involvement. *Veterinary Record*, v.141, p.391-393, 1997.

214 FURR, M.O.; CRISMAN, M.V.; ROBERTSON, J.; BARTA, O.; SWECKER, W.S.  
215 Immunodeficiency associated with lymphosarcoma in a horse. *Journal of American Veterinary*  
216 *Medicine Association*, v.201, p.307-309, 1992.

217 LANDGREN, O.; ENGELS, G.A.; PFEIFFER, R.M.; MELLEMKJAER, L.; OLSEN, J.H.;  
218 KERSTANN, K.F.; WHEELER, W.; HEMMINKI, K.; LINET, M.S.; GOLDIN, L.R.  
219 Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a populationbased case-control study  
220 in Scandinavia. *Journal of National Cancer Institute*, v.98, p.1321-1330, 2006.

221

222 MEYER, J.; DELAY, J.; BIENZLE, D. Clinical, laboratory, and histopathologic features of  
223 equine lymphoma. *Veterinary Pathology*, v.43, p.914-924, 2006.

224 MONTGOMERY, J.B.; DUCKETT, W.M.; BOURQUE A. Pelvic lymphoma as a cause of  
225 urethral compression in a mare. *Canadian Veterinary Journal*, v.50, p.751-754, 2009.

226 MUNHOZ, A.; RIBER, C.; TRIGO, P.; CASTEJON, F. 2009. Hematopoietic neoplasia in  
227 horses: Myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Journal of Equine Sciences*, v.20,  
228 p.59-72.

229 RHIND, S.M.; DIXON, P.M. T cell-rich B cell lymphosarcoma in the tongue of a horse.  
230 *Veterinary Record*, v.145, p.554-555, 1999.

231 SILVA, T.G.; DECONTO, I.; DORNBUSCH, P.; BARROS FILHO, I.R.; SOUZA, R.S.  
232 Linfoma multicêntrico em cavalo: relato de caso. *Revista Brasileira de Ciências Veterinárias*,  
233 v.19, n.2, p.66-70, 2012.

234 SWEENEY, R.W.; HAMIR, A.N.; FISHER, R.R. Lymphosarcoma with urinary bladder  
235 infiltration in a horse. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, v.199, p.1177-  
236 1178, 1991.

237 TAINTOR, J.; SCHLEIS, S. Equine lymphoma. *Equine Veterinary Education*, v.23, n.4, p. 205-  
238 213, 2011.

239

## 240 **Figuras**

241



242  
243  
244  
245

**Figura 1.** Tecido de granulação exuberante na região da articulação metatársica-falangeana do membro pélvico esquerdo.



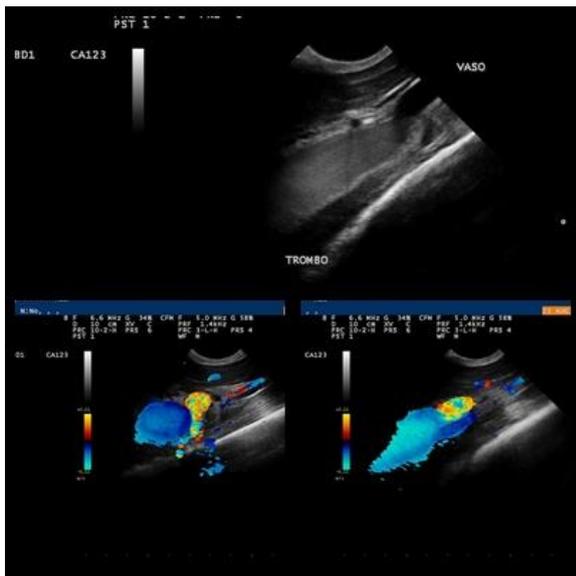
246  
247  
248

**Figura 2.** Edema da região inguinal do membro posterior esquerdo.



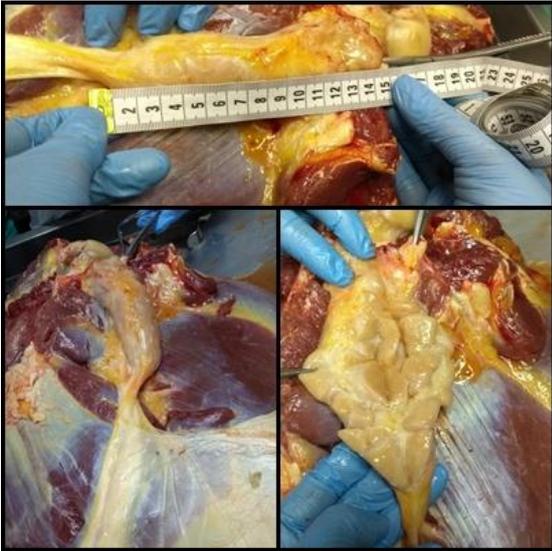
249  
250  
251

**Figura 3.** Ingurgitação da veia safena no membro pélvico esquerdo.

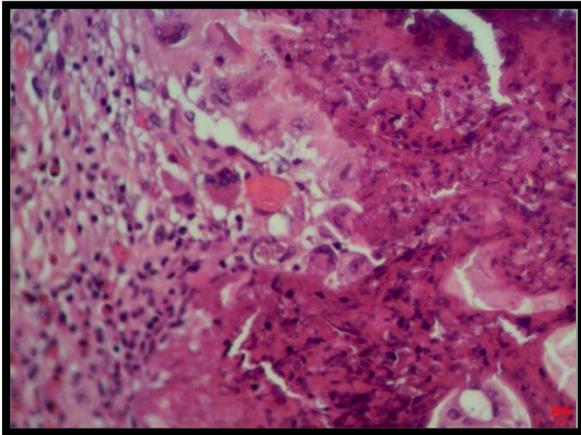


268  
269

**Figura 4.** Ultrassonografia e ultrassonografia com Doppler da veia safena do membro pélvico esquerdo.



270  
271 **Figura 5.** Dissecção da veia safena na região inguinal demonstrando a presença do trombo (A e B)  
272 e linfonodo associado à veia (C).  
273



274  
275 **Figura 6.** Avaliação histológica do trombo. Marcada proliferação de linfócitos com basofilia nuclear,  
276 pleomorfismo de linfócitos e plasmócitos (HE 40X).  
277