

IV. Linfoma

Foram inúmeros os casos clínicos acompanhados no HVM, contudo a eleição do LCE relacionou-se com o meu gosto pela oncologia e com o desejo de desvendar todo o seu processo patológico subjacente, resultando na revisão bibliográfica seguinte.

1. Introdução

As neoplasias da pele e do sistema linfático^[1,2,3,4,5] estão a ser mais frequentemente diagnosticadas e tratadas em consulta. Dessa forma, aquando do estágio curricular no HVM, segui o caso clínico de canídeo, o Scott, com Linfoma Cutâneo Epiteliotrópico (LCE).

2. Anatomia e Fisiologia da pele

A pele divide-se em três camadas, epiderme, derme e hipoderme^[6,7] e em órgãos anexos: folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas^[6].

A epiderme é a camada mais externa^[8]. Constituída por 4 tipos de células: queratinócitos, melanócitos, células de *Langerhans* e células de *Merkel*^[6,7] e subdivide-se em estratos^[9,10]. As células de Langerhans fazem parte do sistema imunitário cutâneo, fagocitam antigénios^[11,12], apresentando-os aos linfócitos activando-os. As principais funções da epiderme são: protecção da radiação e de traumatismos e parasitas, reserva de nutrientes, secreção e excreção, regulação da temperatura corporal e desempenho de funções sensoriais^[1,10,14,15]. A derme é constituída por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e linfáticos, folículos pilosos e glândulas anexas: sebáceas e sudoríparas^[7,9]. Podem ocorrer tumores cutâneos pela proliferação desordenada de vários tipos de células desta camada^[16,17,18] incluindo linfomas^[19,20,21,22].

A hipoderme une a pele às estruturas mais profundas, isola do calor, armazena energia e água, “almofada” os tecidos e regula a temperatura corporal^[7,9,10,12,15].

3. Anatomia e Fisiologia do Sistema Linfático

O sistema linfático, principal alvo do linfoma canino^[23,24,25,26], ajuda a manter o equilíbrio de fluidos entre os vasos sanguíneos^[27], tem papel importante no processo imunitário^[28] no transporte de lípidos digeridos no intestino delgado^[29,30,31]. Divide-se em órgãos centrais e órgãos periféricos^[32].

3.1. Órgãos Centrais

O timo e a medula óssea constituem os órgãos centrais^[33,34,35], que regulam a produção e a diferenciação de linfócitos^[36,37].

3.2. Órgãos Periféricos

Incluem os vasos linfáticos, linfonodos, agregados de tecido linfático e baço^[38,39] que estão envolvidos na imunidade, transporte de lípidos e regulação dos fluidos^[35,40]. Os vasos linfáticos são uma rede capilar na qual corre a linfa^[6,29,41]. Os linfonodos são aglomerados de tecido linfático^[29,30], responsáveis pela proliferação e diferenciação dos linfócitos B e T^[42] posteriormente distribuídos por todo o corpo^[42,43,45]. O baço tem várias funções: hematopoiese durante o desenvolvimento fetal, filtração do sangue periférico, actuar como reservatório de sangue, participar na metabolização do ferro e funções imunológicas^[43,44,45].

4. Linfoma Canino

O LC é um tumor maligno, caracterizado por uma expansão clonal de células linfáticas^[46,47] com origem num órgão hematopoético sólido^[48,49] ou na medula óssea^[35]. Pode também ocorrer em localizações diversas como olhos, sistema nervoso central (SNC) e pele^[16,31,40]. É uma das neoplasias mais comuns nos animais domésticos^[50,51], principalmente no cão^[52,53,54,55].

4.1. Epidemiologia

O LC é a terceira neoplasia mais comum no cão^[56,57] e a neoplasia hematológica mais comum^[51,58,59], sendo diagnosticados em cães de qualquer idade^[60,61], embora mais comum em cães de meia-idade e idosos^[51], principalmente em cães com 6 a 9 anos de idade^[56]. Está descrita predisposição racial em Boxer, Rottweiler, Coker Spaniel, Scottish Terrier, Airedale Terrier, Basset Hound, Golden Retriever^[60,62], São Bernardo, Bull Mastif e Bulldogs^[47]. A predisposição sexual não é significativa^[63,64].

4.2. Etiologia

Esta doença é considerada multifactorial^[21,27,64,47], devido a exposição a herbicidas^[65,66,67] e fortes campos magnéticos^[64,68], mutações celulares^[25,69], acção de agentes infecciosos (nomeadamente de retrovirus).^[42,70,71]

4.3. Sistemas de Classificação

4.3.1. Classificação anatómica

Na tabela 40 são apresentadas as várias formas anatómicas de LC com respectivas manifestações clínicas.

Tabela 40. Forma Anatómica do LC e respectivas Manifestações Clínicas

Forma anatómica	Manifestações clínicas
Multicêntrica	<ul style="list-style-type: none"> - Linfadenopatia aguda, superficial, num ou mais linfonodos periféricos^[72,73], geralmente indolor^[74] - Alterações gastrointestinais^[75] <ul style="list-style-type: none"> - Vômitos - Anorexia - Perda de peso - Letargia^[21] - Febre^[60] - Esplenomegália^[43,47] - Hepatomegália^[76] - Tosse (por infiltrações pulmonares difusas)^[75]
Mediastínica	<ul style="list-style-type: none"> - Linfadenopatia mediastínica^[60] - Alterações respiratórias^[72] <ul style="list-style-type: none"> - Tosse - Dispneia - Tolerância reduzida ao exercício físico - Síndrome da veia cava cranial (edema da cabeça, pescoço e membros anteriores)^[21] - Alterações gastrointestinais^[31] <ul style="list-style-type: none"> - Regurgitação - Disfagia - Poliúria - Polidipsia <p style="text-align: center;">} Associadas a hipercalcemia^[23,61]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipercalcúria, lesão renal e urolitíase^[77] - Ascite - Derrame pleural - Derrame pericárdico - Anasarca <p style="text-align: center;">} Por compressão dos grandes vasos^[78]</p>
Alimentar	<ul style="list-style-type: none"> - Alterações gastrointestinais^[60] <ul style="list-style-type: none"> - Vômitos - Diarreia - Anorexia - Perda de peso - Melenas^[31,51] - Massa abdominal^[76] - Espessamento das ansas intestinais^[76]
Cutânea	<ul style="list-style-type: none"> - Lesões pruriginosas <ul style="list-style-type: none"> - Nódulos cutâneos^[60] - Placas^[47] - Úlceras cutâneas que não cicatrizam^[60] - Prurido^[76]
Extranodal	<ul style="list-style-type: none"> - Alterações oculares^[54] <ul style="list-style-type: none"> - Cegueira - Uveíte - Fotofobia - Glaucoma - Alterações^[4] <ul style="list-style-type: none"> - Neurológicas - Cardíacas - Renais - Ósseas

Em qualquer das formas anteriores podem ocorrer de forma inespecífica: anemia, trombocitopenia, leucopenia ou leucocitose, linfopenia ou linfocitose^[63,79],

neutrofilia^[80], hiperproteinemia^[81], bilirrubinemia^[59] e hipercalcemia^[82]. A hipercalcemia surge como parte da síndrome paraneoplásica^[82], sendo a complicação com maior incidência nos linfomas das células-T^[21], e ocorre com aumento da reabsorção renal e mobilização óssea do cálcio^[83].

4.3.2. Classificação citológica, histológica e imunofenotípica

O LC apresenta características semelhantes aos linfomas não-Hodgkin humanos^[76], pelo que tem sido proposta a utilização das mesmas classificações morfológicas^[23]. As classificações histológicas mais utilizadas são as de Kiel-Lennert, do *National Cancer Institutes of Health Working Formulation* (NCI-WF), de Rappaport^[47,76,84,85] e da *World Health Organization* (WHO)^[52,86,87,88].

O Sistema Kiel-Lennert categoriza os LC em baixo grau e alto grau^[89]. Estes últimos são os mais frequentes em canídeos^[90], são mais agressivos, mas respondem melhor aos procedimentos terapêuticos^[91]. O sistema NCI-WF classifica o tumor em 3 graus de malignidade: baixo, intermédio e alto^[47,92]. A classificação de Rappaport avalia as características citológicas do tumor em bem diferenciado, pouco diferenciado ou histiocítico^[26]. O protocolo proposto pela WHO classifica o LC morfológica e imunologicamente, ao definir o seu estágio^[52,92], de modo a estabelecer-se um prognóstico^[47,52] (Tabela 41).

Tabela 41- Sistema de estadiamento clínico do LC segundo protocolo da WHO (Adaptado ^[47,88]).

Estádio	Critério
I	Envolvimento de único linfonodo ou tecido linfático de um único órgão
II	Envolvimento de vários linfonodos regionais com ou sem envolvimento das amígdalas
III	Envolvimento generalizado de linfonodos
IV	Envolvimento do fígado e/ou baço, com ou sem envolvimento generalizado dos linfonodos (com ou sem estágio III da doença)
V	Manifestações sanguíneas com envolvimento da medula óssea e/ou outros órgãos (com ou sem estádios I a IV da doença)
Subestádio	Critério
A	Sem sinais sistémicos
B	Com sinais sistémicos, hiperglicemia, uveíte, febre

No LC a imunofenotipagem é recente^[93,94,95]. Por este método identificam-se os linfomas de células B e os de células T^[33,64,85].

4.4. Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se no exame físico e na realização de exames complementares de diagnóstico (ECD).

- Exame físico: palpação dos linfonodos, inspeção das mucosas, palpação abdominal, auscultação torácica e exame oftalmológico^[47];
- Exames imagiológicos: radiografias torácica e abdominal, ultrassonografia, Tomografia Axial Computorizada e ressonância magnética^[55];
- Exames laboratoriais^[22,53,96,97,98]: perfil bioquímico sanguíneo, doseamento de cálcio e urianálise, citologia por PAAF de um linfonodo ou órgão linfático, imunofenotipagem e imunohistoquímica, punção de medula óssea e biópsia excisional de um linfonodo (poplíteo preferencialmente), que constitui o método de diagnóstico preferencial^[99]. A punção de medula óssea pode avaliar o seu grau de envolvimento e associada à avaliação imagiológica e citológica/histopatológica poderá permitir fazer um estadiamento mais preciso da doença^[96].

4.5. Prognóstico

O prognóstico é muito variável, em que vários factores o influenciam negativamente:

- o envolvimento de linfonodos mediastínicos e do SNC^[54];
- o envolvimento difuso da pele, olho e medula óssea^[54].

O estadiamento clínico segundo o protocolo da WHO: animais em estágio III, IV e V e em subestádio *b* da doença^[47,79] bem como o imunofenótipo do tipo T^[22,64,76] estão associados a baixa de remissão e tempos de vida significativamente menores^[46].

O tratamento com corticosteroides antes da quimioterapia^[100] pode induzir resistência da neoplasia a múltiplos fármacos^[101].

A presença simultânea de problemas clínicos ou condições paraneoplásicas: hipercalcemia^[102], obesidade^[23] e insuficiência hepática^[55] também contribuem negativamente.

O grau histológico: os LC de alto grau respondem rapidamente à quimioterapia^[101].

O género: machos têm pior prognóstico^[103].

4.6. Tratamento

O LC em uma grande taxa de remissão^[46,55], mas com menor taxa de sobrevivência sem qualquer tratamento adequado^[54], sendo que nesses casos a sobrevida média de um canídeo após o diagnóstico, é de cerca de 4-6 semanas^[55,100].

4.6.1. Quimioterapia

O LC é uma doença sistémica, pelo que a quimioterapia é o tipo de tratamento mais eficaz, com 65-90% de probabilidade de remissão completa^[96]. Há diferentes protocolos de quimioterapia com recurso a únicos ou a múltiplos agentes^[104,105]. Como nenhum é considerado ideal, deve escolher-se o que melhor se adapte ao caso que vamos tratar e com o qual nos sentimos à vontade para trabalhar^[105].

4.6.1.1. Protocolos de quimioterapia de agente único

Os fármacos mais utilizados no protocolo de agente único são: prednisona, doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida, L-asparaginase e lomustina, actinomicina-D, clorambucil, metotrexato, ifosfamida^[106,107,108], citosina-arabinose^[47,59]; contudo os dois primeiros agentes são os que têm melhor eficácia clínica comprovada^[96,101,109].

A prednisona é muito utilizada por ser o protocolo mais barato e por poder ser feito pelo proprietário em casa, embora possa induzir à resistência^[110]. A doxorrubicina é o agente de eleição em casos de LC^[96,101,111,112], por ter um elevado tempo de remissão/sobrevivência^[98] e por ser mais económico^[22]. A principal desvantagem é a sua toxicidade^[113]. Estes protocolos podem ser consultados nos Anexos I e II.

Os outros agentes quimioterápicos administrados isoladamente possuem taxas de resposta mais baixas^[47].

4.6.1.2. Protocolos multiquimioterápicos

A combinação de quimioterápicos é mais efectiva para a remissão completa e no aumento da sobrevivência, excepto quando se usa a doxorrubicina isoladamente. Os protocolos tipos COP (ver Anexo V) e CHOP (ver Anexo IV) são os mais usualmente utilizados no tratamento do LC^[114,115,116,117]. O COP é recomendado para LC de baixo grau de malignidade^[118,119]. A maioria dos protocolos são modificações do protocolo CHOP^[120,121,122,123] e podem ou não incluir a L-asparaginase^[100,123]. O Anexo III apresenta a taxa e tempo médio de remissão e de sobrevivência dos pacientes, com estes protocolos. Os tratamentos semanais de alguns protocolos, estão descritos nos anexos VI, VII e VIII.

4.6.2. Cirurgia

A cirurgia é recomendada em casos de linfoma de estágio I ou linfoma extranodal solitário, sendo possível a recessão do órgão ou tecido afectado^[47,124,125].

4.6.3. Radioterapia

Este tratamento não é utilizado em Portugal.

Existem 2 modalidades de tratamento: radioterapia total do corpo e de meio-corpo^[47,126]. A radiação de meio corpo tem vindo a ser avaliada como terapêutica combinada com quimioterapia^[47,127,128]. De um modo geral, este método está indicado para linfoma localizado nos estádios I e II e tratamento paliativo de doença localizada (linfoma rectal, mediastínico, ósseo localizado e linfadenopatia submandibular)^[47].

4.6.4. Imunoterapia

A imunoterapia baseia-se na manipulação do sistema imunitário de forma a controlar o linfoma.

A utilização de vacinas autólogas, com extractos de células tumorais mortas^[129] por via intralinfática^[91] e a aplicação de levamisol, combinados com protocolos de quimioterapia^[130], são alguns exemplos de terapêuticas já testadas em LC, mas que necessitam de mais estudos relativos à sua eficácia^[47]. Novas terapêuticas, ainda em estudo, impedem a formação de novos vasos sanguíneos, impedindo a sobrevivência dos vasos formados (agentes antiangiogénicos) ou afectando especificamente vasos sanguíneos associados a tumores (agentes vasculares)^[130,131].

4.6.5. Maneio Nutricional

Existem alterações metabólicas em animais com linfoma, que levam a um aumento dos níveis de insulina e lactato basais, tornando desaconselhada a ingestão de hidratos de carbono simples^[132] e diminuição do teor de alguns aminoácidos, devendo o animal ter uma fonte de proteína de alto valor biológico qualidade e biodisponibilidade^[133].

As dietas com ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa, tal como o ácido decosahexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA) podem funcionar como terapias adjuvantes aumentando o efeito da quimioterapia^[132,133].

A utilização de antioxidantes (carotenos, retinóides, vitaminas C e E) permite reduzir o risco de desenvolvimento tumoral e metástases^[133].

V. Linfoma Cutâneo

1.Introdução

O Linfoma Cutâneo é um tipo de linfoma extranodal^[47], que afecta a pele de forma solitária ou generalizada^[76] e constitui 3 a 8% dos linfomas em canídeos^[58,74]. Pode ser classificado histologicamente em Linfoma Cutâneo Não-Epiteliotrópico (LCNE) ou dos linfócitos-B e Linfoma Cutâneo Epiteliotrópico (LCE) ou dos linfócitos-T.

1.1. Linfoma Cutâneo Epiteliotrópico

1.1.1.Introdução

O LCE inclui lesões neoplásicas de progressão rápida compostas por linfócitos-T^[134,135] epidermotrópicos^[136] e estruturas cutâneas anexas: folículos pilosos e glândulas sudoríparas e sebáceas^[137]. Em canídeos é considerado uma neoplasia de baixo grau de malignidade^[138,139].

1.1.2.Classificação

A classificação do LCE é contextualizada em 3 formas: *mycosis fungoides* (MC) ou *Alibert-Bazin* MF clássica, *pagetoide reticulosis* (PR) e Síndrome de Sezary (SS)^[140,141,142,143,144] e foi adaptada da classificação humana da WHO e da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (WHO-EORTC)^[136,145].

Recentemente deixou de ser aceite pela EORTC uma subforma da MF, a *D'emblée*^[1,145].

1.1.3. Etiologia

É ainda bastante desconhecida^[1,144,145]. Em canídeos, existem 2 relatos documentados do isolamento de um retrovírus em cães com SS, contudo esta relação ainda não foi comprovada^[145].

A presença de dermatite atópica (DA) e DAPP é documentada como sendo um factor de risco para o desenvolvimento de LCE^[146], uma vez que a activação e proliferação dos linfócitos-T pode ser estimulada por antígenos ambientais e/ou anomalias funcionais das células de Langerhans^[147,148]. Mais uma vez, a hipótese é controversa^[149,150]. O risco de desenvolverem LCE é 12 vezes maior em cães com história de DA^[149,150]. Contudo esta relação não é evidente, uma vez que o tempo que

decorre entre o aparecimento das primeiras lesões e o estabelecimento do diagnóstico de LCE é de 5,5 meses^[140,145,151] não se conseguindo determinar o papel da inflamação na evolução patogénica da doença.

1.1.4. Epidemiologia

O LCE é extremamente raro^[1,150]. É característico de cães geriátricos, com idades entre os 6-14 anos^[58,72,141,143], com idade média de 11 anos^[138].

Segundo alguns autores^[5,58,138] o LCE não apresenta qualquer predisposição racial, em contrapartida outros^[140,143,151] defendem que raças como Cocker Spaniel, Boxer, Bulldog Inglês, Golden Retriever, Poodle e Sottish Terrier são as mais acometidas. Não existe predisposição de acordo com o género do canídeo^[63].

1.1.5. Sinais Clínicos, Achados do Exame Físico

É uma patologia que se apresenta sob a forma de diferentes lesões, podendo mimetizar diversas patologias cutâneas e que tem tropismo pelas junções mucocutâneas e mucosa oral^[140,145]. Uma vez que as lesões observadas são inespecíficas o diagnóstico é na maior parte das vezes histopatológico. O maior desafio nesta patologia é a identificação das suas fases iniciais.

1.1.5.1. Mycosis fungoides

O termo MF foi estabelecido em 1806 por Jean-Louis Alibert, para descrever as lesões macroscópicas semelhantes a cogumelos e remetiam às dermatoses de origem fúngica^[144].

É a forma mais comum em cães^[138], o que leva a considerar que LCE ou MF clássica são sinónimos da mesma patologia^[143]. Pode ser classificada quanto ao tipo de apresentação clínica das lesões em: eritema pruriginoso descamativo, pápulas(s)/placa(s)/nódulo(s), doença ulcerativa da mucosa oral e forma mucocutânea^[140]. Em canídeos é comum a apresentação simultânea destes diferentes tipos de lesão no mesmo animal^[140].

Eritema pruriginoso descamativo

É a fase mais precoce da doença. A prevalência de animais acompanhados pelo clínico nesta fase, é relativamente baixa, devido ao facto dos proprietários não repararem no desenvolvimento do eritema, mas apenas na presença de placas/nódulos e/ou úlceras.

Os animais apresentam um verdadeiro desafio clínico já que, é nesta fase que as lesões simulam patologias inflamatórias e exfoliativas (ex: DA, foliculite, DAPP...).

Geralmente surge eritema generalizado (Figura 102), prurido (de leve a grave) que pode originar escoriações secundárias^[3,5], descamação, hipopigmentação e alopecia que tipicamente surgem no tronco e face (bilaterais e simétricas)^[140].

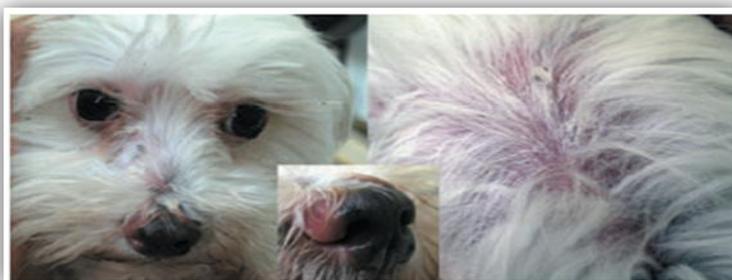


Figura 102- Eritema pruriginoso descamativo na face e tronco de canídeo raça Bichon Frisé (Adaptado de^[145]).

Podem ainda ocorrer hemorragias cutâneas que simulem hiperpigmentação^[140] e raramente ocorre linfadenopatia primária (neoplásica) ou secundária (reactiva)^[136].

Pápula(s)/Placa(s) e Nódulo(s)

Estas formas podem representar apenas um estágio: o estágio tumoral, que surge numa fase mais avançada da doença^[151,152]. Estão na maioria das vezes presentes em simultâneo com o eritema pruriginoso descamativo. Surgem primeiro as pápulas/placas e posteriormente os nódulos^[153] (Figura 103).

Caracteristicamente desenvolvem-se na cabeça e/ou tronco, uma ou duas placas solitárias, descamativas com crostas (Figura 104) que evoluem para erosão/ulceração^[140] (Figura105).



Figura 103- Eritema pruriginoso descamativo abdominal com múltiplas pápulas e nódulos. (Denote-se a similaridade destas lesões, com as desenvolvidas em caso de piodermatite, demodicose, dermatofitose) (Adaptado de^[153]).



Figura 104- Placa cutânea eritematosa e descamativa (fase precoce de LCE) (Adaptado de^[153]).



Figura 105- Placa cutânea ulcerada, eritematosa e com crostas (fase avançada de LCE) (Adaptado de^[153]).

Por vezes, estas lesões só se tornam evidentes após coalescência, formando placas maiores (tipicamente ulceradas), com prurido variável. Pode acontecer regressão espontânea^[138].

Lesões multicêntricas poderão ocorrer sob a forma de placas ou nódulos nas gengivas e lábios^[154] e pálpebras^[155]. Independentemente do tipo de lesão, a progressão das mesmas para a fase tumoral é rápida em canídeos^[138]. Numa fase avançada, podem surgir metástases viscerais^[138,141,143] e no SNC^[156].

Os nódulos podem medir apenas alguns milímetros ou atingir alguns centímetros de diâmetro^[20,153] são menos pruriginosos que as placas, com alopecia focal (o pêlo é depilado com facilidade)^[157] (Figura 106) mas geralmente indolores^[25]. Em estádios avançados ocorre ulceração e necrose do centro da lesão (forma característica semelhante a cratera)^[153] (Figura 107). Nesta fase pode ocorrer também invasão neoplásica dos linfonodos^[136,138].



Figura 106- Nódulo eritematoso (fase precoce de LCE) (Adaptado de^[153]).



Figura 107- Nódulo eritematoso, alopecico com centro necrosado (fase avançada de LCE) (Adaptado de^[153]).

Doença ulcerativa da mucosa oral

Esta fase é comum em cães. Ocorre erosão, ulceração e hemorragia da mucosa oral (Figura 108) tanto em zonas infiltrativas palpáveis, como em zonas cutâneas aparentemente saudáveis^[158], principalmente na gengiva, língua e/ou no palato^[45]. São raros os casos em que as lesões estão restritas apenas à mucosa oral^[1].



Figura 108- Erosão e hemorragia da mucosa oral da face direita (A) e esquerda (B) em canídeo de raça Bichon Frisé (Adaptado de^[145]).

Forma mucocutânea

Esta forma é frequente em canídeos^[148]. É caracterizada pela existência de eritema, alopecia, hipopigmentação, infiltração irregular (hiperplasia das regiões afectadas, e/ou formação de massas bem individualizadas)^[153,158] (Figuras 109), erosão e ulceração das junções mucocutâneas^[145,158].

A despigmentação do plano nasal, junção mucocutânea oral e pálpebras são alterações características^[153] (Figuras 110). Raramente estas lesões são restritas aos lábios, quando acontece verifica-se simetria das lesões. A mucosa vulvar, prepucial e rectal pode ser igualmente afectada^[145,153,158].



Figura 109- A) Hiperplasia e exsudação da mucosa oral; B) massa focal da gengiva. (Denote-se a similaridade entre as lesões, com as desenvolvidas em caso de doenças auto-imunes cutâneas e vasculite) (Adaptado de^[153]).



Figura 110- A) Nódulo solitário na junção mucocutânea palpebral; B) despigmentação do plano nasal (Adaptado de^[153]).

1.1.5.2. Pagetoide Reticulosis

A PR em canídeos, pode ser comparada com a forma humana generalizada: *Ketron-Goodman PR*^[159]. Relativamente à forma localizada (*Woring-Kolopp PR*) é menos frequente^[159,160]. É uma neoplasia benigna que progride lentamente ao longo dos anos sem disseminação extra-cutânea ou mortes associadas^[140,145]. A PR só é diferenciada da MF a nível histológico, já que as lesões são muito semelhantes^[140], desenvolvendo-se nas junções mucocutâneas e almofadas plantares que se apresentam hiperqueratóticas, ulceradas ou despigmentadas^[5], com eritema dérmico descamativo, alopecia, erosão e ulceração, mas sem a existência de massas palpáveis^[140].

1.1.5.3. Síndrome de Sézary

A SS é considerada a variante eritematosa leucémica da MF^[161,162]. A SS é rara em canídeos^[161] e compreende a presença simultânea de LCE, linfadenopatia periférica^[158], linfócitos anormais em circulação-Leucemia^[163] e esplenopatia^[161].

Tipicamente desenvolve-se eritema extenso, descamação, alopecia e prurido intenso. Raramente se observa a formação de massas tumorais, mas nos casos em que ocorre, o baço, fígado, coração, pulmão e rins, são os órgãos mais afectados^[164].

1.1.5.4. D'embrée

Esta forma refere-se ao desenvolvimento de nódulos cutâneos sem que se tenham desenvolvido previamente placas e eritema exfoliativo^[143].

1.1.6. Diagnóstico

O diagnóstico de LCE é considerado um desafio em Medicina Veterinária, pela enorme variedade de apresentações clínicas que inclui. Assim, o diagnóstico definitivo deverá basear-se na avaliação histopatológica de biópsias cutâneas.

1.1.6.1. Citologia

A citologia poderá ser realizada por aposição: por colocação e ligeira pressão de uma lâmina sobre a superfície de lesões que estejam erodidas e/ou ulceradas; e por PAAF: deverão ser escolhidas para punção, lesões plaquiformes ou nodulares. O LCE é incluído nos tumores de células redondas, sugestivas de tumores hemolinfopoiéticos^[145,165]. Nas citologias de LCE são observadas populações de células redondas pouco diferenciadas, com citoplasma corado de azul (basofílico)^[153], núcleo redondo^[165] em chanfradura ou multilobado^[163,165], um ou vários nucléolos e cromatina^[153] apresentadas na forma de pequenos filamentos (Figuras 111 e 112).

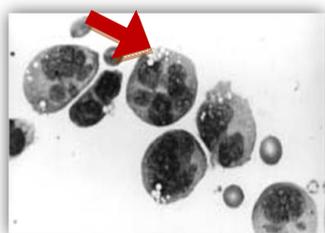


Figura 111. Citologia de fase tardia de LCE. Linfócitos neoplásicos: células redondas, maiores que neutrófilos, com cromatina fina, múltiplos nucleolos, citoplasma basófilo delimitado por fino bordo azulado e citoplasma com vacúolos pequenos (seta a vermelho)- (Wright's-Leishman, ampliação x1000) (Adaptado de^[163]).

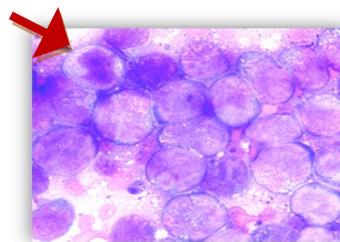


Figura 112. Linfócito neoplásico: núcleo multilobado e citoplasma vacuolado (seta a vermelho) - (Wright's-Leishman, ampliação x1000) (Adaptado de^[165]).

Adicionalmente, os procedimentos de microscopia óptica em histopatologia podem não ser suficientes para diferenciar linfócitos atípicos de histiócitos^[165]. Deste modo, a citologia é um meio de recolha de informação e não meio diagnóstico, excepto no caso de SS, em que a presença de células hipercromáticas, dobradas e com núcleo em chanfradura^[140,166] denominadas células de “Sezary” é patognomónica.

1.1.6.2. Biópsia

O exame histopatológico de espécimes cutâneos (obtidos por biópsia), é por excelência o método mais fiável de diagnóstico de LCE^[140,145]. As amostras deverão ser obtidas a partir de lesões com eritema, descamação, pápulas sem infecção, placas sem de ulceração e/ou despigmentação e nódulos íntegros.

Nas fases precoces de LCE, a diferenciação histológica entre este tipo de linfoma e linfocitose não-neoplásica (associada a certas dermatites como a atopia) pode ser complicada^[130,153]. A chave diagnóstica comum a qualquer tipo de LCE a nível histológico, baseia-se no tropismo das células neoplásicas pela epiderme^[140], glândulas anexas (folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas) e mucosas^[136,158]. São características de LCE, os seguintes achados histológicos:

- Distribuição intraepitelial difusa dos linfócitos-T (que normalmente se restringem às camadas mais profundas da epiderme)^[58] ou formação de agregados discretos designados de microabcessos de *Pautrier*^[1,141,152,165] (Figura 113);



Figura 113. Histopatologia de biópsia cutânea de canídeo com LCE. Infiltração linfocitária neoplásica da epiderme, formando microabcessos de Pautrier (seta a vermelho)-(H & E, ampliação x240) (Adaptado de^[79]).

- O tropismo pelas estruturas anexas epidérmicas pode verificar-se mais proeminente que a invasão epitelial da epiderme. Poderá ser observada infiltração (Figura 114) e obliteração dos folículos pilosos (induzindo alopecia secundária) e infiltração severa das glândulas sudoríparas (altamente diagnóstico de LCE)^[142,158, 161] (Figura 115);

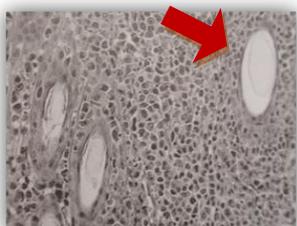


Figura 114. Histopatologia de biópsia cutânea de canídeo com LCE. Infiltração linfocitária neoplásica do epitélio de diversos folículos pilosos (seta a vermelho)- (Wright's-Leishman, ampliação x1000). (Adaptado de^[158]).

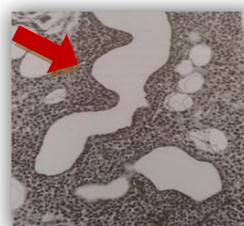


Figura 115. Histopatologia de biópsia cutâneo de canídeo com LCE. Infiltração linfocitária neoplásica de diversas glândulas sudoríparas (seta a vermelho)- (Wright's-Leishman, ampliação x1000). (Adaptado de^[158]).

- A epiderme pode apresentar acantose ligeira^[167];
- Hiperqueratose moderada ou severa^[158];

- Lesões severas poderão apresentar ulceração e/ou exsudação. É observada infiltração inflamatória com infiltração pelos linfócitos-T neoplásicos^[138];
- Mucinoses aquando de afecção folicular^[168];
- Pode ocorrer auto-regressão lesional associada ao desenvolvimento de fibrose cutânea^[1,169].

Os achados citológicos e o grau de envolvimento dérmico variam de acordo com as diferentes formas de LCE.

1.1.6.2.1. Classificação Histológica da MF clássica e variante D'emblee

Nesta forma de LCE, é característica histológica a infiltração neoplásica da epiderme e estruturas anexas que se poderá estender até à derme.

A junção dermo-epidérmica pode ser difícil de distinguir, devido ao intenso infiltrado neoplásico^[138]. Esta característica foi relatada em 72% dos 25 casos de LEC de um estudo^[161] (Figura 116).

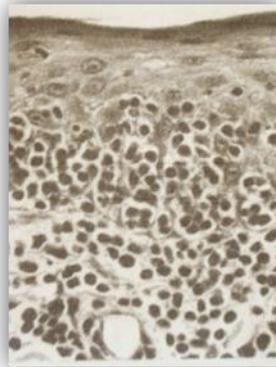


Figura 116. Histopatologia de biópsia cutânea de canídeo com LCE. Infiltração linfocitária neoplásica da epiderme e junção dermo-epidérmica - (H & E, ampliação x240). (Adaptado de^[138]).

O epiteliotropismo é uma característica de todas as fases do LCE^[140,158], contudo pode ocorrer epiteliotropismo reduzido em simultâneo com invasão dérmica severa^[170].

Nas fases precoces (pápulas e placas) pode ocorrer: limitação do infiltrado linfocitário neoplásico, às camadas superficiais da derme; em alguns casos os linfócitos estão dispostos linearmente na camada basal da epiderme e em pequeno número; necrose celular focal, que leva a necrose e ulceração epidérmica^[158].

Estas fases deverão ser diferenciadas de reacções de hipersensibilidade (dermatite linfocítica reactiva), na qual os linfócitos migram através das camadas da epiderme, ao contrário do que acontece em fases precoces de LCE.

Na fase precoce da forma D'emblee é observada infiltração neoplásica profunda da derme e pânículo cutâneo^[144].

Nas fases tardias (tumoral) observa-se:

- Infiltração linfocitária grave e estendida às camadas profundas da derme e hipoderme^[161,166];
- Folículos residuais e glândulas sudoríparas demonstram forte infiltração neoplásica e só são diferenciados do restante epitélio, pela observação de uma fina membrana que os rodeia^[161,166];
- Separação das camadas epidérmicas^[158,140], pela lesão mecânica da membrana basal aquando prurido intenso^[143].

Estas fases podem ser clinicamente confundidas com outros tumores das células redondas, histologicamente distinguidas pela ausência de epiteliotropismo nestes últimos^[158].

1.1.6.2.2. Classificação Histológica da Pagetoide Reticulosis

É característico da PR: infiltração linfocitária confinada à epiderme e estruturas anexas^[140], principalmente epitélio folicular e glândulas sudoríparas^[158] e hiperqueratose (Figura 117) em cujos queratinócitos estão presentes juntamente com o infiltrado linfocitário^[140,158].



Figura 117. Histopatologia de biópsia cutânea de canídeo com PR. Infiltração linfocitária neoplásica confinada à epiderme (seta a vermelho) e epitélio de diversos folículos pilosos (seta a verde); hiperqueratose proeminente (H & E, ampliação x1000) (Adaptado de^[140]).

À medida que a doença evolui, a derme é progressivamente infiltrada por linfócitos neoplásicos como o observado na MF clássica^[158], o que torna difícil a diferenciação destas duas formas^[140].

1.1.6.2.3. Classificação Histológica da Síndrome de Sézary

Caracteristicamente, cerca de 50% dos linfócitos neoplásicos em circulação nas amostras de linfonodos, baço, fígado e pulmões apresentam-se sob a forma de células de

Sezary^[158,171,172]. Histologicamente, o infiltrado linfocitário é composto em maioria por células de Sezary^[140].

1.1.6.3. Exames Complementares de Diagnóstico

Raramente existem alterações sistémicas, excepto as que se relacionam com o tratamento administrado ao paciente.

1.1.6.4. Outros métodos de diagnóstico

Outros métodos complementares de diagnóstico incluem: exames imunohistoquímicos; imunofluorescência indirecta; reacção em cadeia da polimerase, em inglês *Polymerase Chain Reaction* (PCR); imunofenotipagem. Estas técnicas indicam qual a subpopulação de linfócitos afectada (T ou B) e quais os antigénios existentes à superfície. No LCE são mais afectados os linfócitos T CD8⁺^[138].

A utilização de imunomarcadores específicos dos linfócitos T (CD3) facilita a identificação do infiltrado linfático, embora não ofereça nenhuma prova do seu carácter neoplásico^[140,145].

1.1.7. Diagnóstico Diferencial

Devido ao pleomorfismo do LCE a nível sintomático e histológico, são múltiplos os diagnósticos diferenciais que se podem estabelecer (Tabela 42).

Tabela 42. Diagnósticos diferenciais de LCE de acordo com as diferentes formas lesionais

Forma Lesional	Diagnóstico Diferencial
Eritema pruriginoso descamativo	Todas as dermatopatias que se podem apresentar sob a forma de eritema difuso ^[13,140,153] : - Eritema multiforme (processo inflamatório agudo associado a hipersensibilidade a diversos agentes); - Seborreia, sarna sarcóptica; - Dermatofitose; - Dermatite atópica; - Hipersensibilidade alimentar; - Dermatite por contacto; - Dermatite alérgica à picada da pulga; - Foliculite; - Farmacodermia; - Patologias com alteração da cornificação; - Vasculite* *a realização de diascopia, pode auxiliar no diagnóstico de vasculite ^[158] .
Pápulas(s)/Placas(s) /Nódulo(s)	- Todas as patologias acima descritas; - Doenças inflamatórias ^[148] ; - Tumores das células redondas (histiocitomas, tumores das células de Merkel, tumores venéreos transmissíveis, melanomas e plasmocitomas) ^[170] ; - Patologias ulcerativas auto-ímmunes (Lúpus eritematoso: sistémico e discóide, penfigus foliáceo e dermatomiosite) ^[170,173] .
Mucocutânea	- Patologias ulcerativas auto-ímmunes (Lúpus eritematoso: sistémico e discóide, penfigus foliáceo e dermatomiosite) ^[170,173] .
Doença úlceraiva da mucosa oral	- Estomatite crónica (etiologia variada) ^[154] ; - Patologias orais auto-ímmunes (Lúpus eritematoso: sistémico e discóide, penfigus foliáceo) ^[170,173] ; - Vasculite ^[158] .

1.1.8. Prognóstico

O LCE em canídeos tem sempre mau prognóstico^[1,141,173], excepto nas formas localizadas de PR^[173].

O tempo médio de sobrevivência, após diagnóstico, varia de 6 meses^[140] a 2 anos^[13,153] ou 2,5 anos^[141,148,173] e 5-10 meses após o aparecimento das primeiras lesões^[140,141,148].

A sobrevida dos animais na MF, sob a forma mucocutânea varia de 6,3-9,7 meses, na forma pápula(s)/placa(s)/nódulo(s) de 3,5-6,3 meses^[141] e de 3-12 meses^[139] e no eritema pruriginoso descamativo 4,1-6,1 meses^[141].

A morte espontânea é raramente documentada, contudo quando ocorre está normalmente associada a situações de generalização do linfoma, desenvolvimento de SS, septicemia secundária^[1,140,148] ou paragem cárdio-respiratória, por atonia muscular cárdíaca, decorrente de um aumento da calcémia^[174]. Na maioria das vezes, o proprietário decide pela eutanásia do animal quer pelo agravamento das lesões,

dificuldade de manutenção do animal^[140] ou simplesmente por questões monetárias associadas ao custo do tratamento.

1.1.9. Tratamento

Muitos protocolos foram até hoje experimentados na tentativa de cura do LCE, contudo nenhum demonstrou boa eficácia^[1,175], parecendo não surtir grande efeito a longo-prazo^[116,139]. Assim, a finalidade do tratamento não é a cura clínica, mas sim a melhoria da qualidade de vida do animal^[1,140,176].

O tratamento mais recente para LCE pode ser dividido em quatro categorias: terapia direccionada para a pele, agentes modificadores da doença, quimioterapia sistémica e terapia de suporte.

1.1.9.1. Terapia direccionada para a Pele

Inclui cirurgia, terapia tópica, fototerapia, terapia fotodinâmica e radioterapia, indicados para casos precoces, formas localizadas e/ou superficiais de LCE.

Cirurgia

A cirurgia é ocasionalmente recomendada para excisão de lesões solitárias^[177]. Uma vez que o linfoma é uma desordem sistémica, qualquer tipo de cirurgia excisional^[178] deverá ser acompanhada de quimioterapia sistémica^[179]. Animais em que se procedeu à remoção das lesões solitárias passam longos períodos de tempo sem reincidência da doença^[110,141,148].

Terapias Tópicas

A terapia é útil como coadjuvante da terapia sistémica^[81,179], contudo o seu uso apresenta limitações principalmente relacionadas com o desenvolvimento de efeitos secundários locais ou sistémicos aquando do uso de determinados agentes, o custo de novos quimioterápicos, higiene do local habitado pelo animal durante a exposição ao tratamento e a citotoxicidade dos agentes^[116,179,180,181].

•Corticosteróides

Nas fases mais precoces e superficiais da doença, mesmo que não ocorra remissão das lesões, a sintomatologia associada pode ser aliviada com champôs terapêuticos, loções,

ou *sprays* com 1% de hidrocortisona^[139,182,183]. Alguns pacientes podem beneficiar de aplicação tópica em spray de triamcinolona a 0,015%^[139].

- Mecloretamina

Quimioterápico de aplicação tópica, cujo uso em canídeos está bem descrito^[28,124,148]. É eficaz nas fases mais precoces da doença e a ausência quase completa de absorção e de sinais sistémicos, fazem deste fármaco a maior inovação na terapia tópica para LCE^[184]. Contudo, por poder ser carcinogénico, não é recomendado o seu uso por longo prazo^[28].

- Carmustina

A Carmustina (1.3'-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosurea, BCNU) é um quimioterápico utilizado em humanos no tratamento das fases precoces de LCE^[28,166,178]. A sua eficácia é semelhante à da mecloretamina. A sua maior vantagem é a baixa toxicidade cutânea^[178]; a maior desvantagem é a sua absorção sistémica que resulta na maior parte das vezes em mielotoxicidade^[166,178].

- Retinóides

Em humanos, é utilizado um retinóide sintético, o bexacaroteno, sob a forma de gel (1%). Apresenta eficácia perto de 70% e baixa toxicidade, manifestada sobre a forma de leve irritação cutânea^[178]. Não existem muitos registos do uso deste retinóide sintético em canídeos e o seu custo parece ser a maior limitação^[178].

Análogos naturais da vitamina A como a tretinoína, são usados em humanos de forma a regular a diferenciação do tecido epitelial e diminuir a linfoproliferação neoplásica. Existem para aplicação tópica sob a forma de creme de tretinoína a 0,1%. Este agente demonstrou-se útil no tratamento de casos precoces de LCE, com aplicação sob metade da superfície corporal do animal uma vez por dia, alternando entre as duas metades do corpo de forma a evitar reacções cutâneas severas^[139].

- Imiquimóide

É um imunomodulador tópico usado no tratamento de LCE humano^[178]. O seu uso é apontado como droga promissora no tratamento das lesões nas fases precoces de LCE, hemangiosarcoma dérmico e carcinoma das células escamosas^[185].

Fototerapia com Psoraleno e luz Ultra-Violeta A (PUVA)

Baseiada no uso eficaz de radiação ultra-violeta A (UVA) em simultâneo com psoraleno (um fotosensibilizador) em humanos em casos de LCE por MF^[140,186] mas ainda não devidamente avaliado em animais^[13]. Consiste na ingestão de psoraleno, 2 horas antes da exposição cutânea aos raios UVA. Quando exposto, o psoraleno liga-se ao ácido desoxirribonucleico DNA das células epidérmicas (consequentemente ao infiltrado linfocitário) inibindo a sua mitose^[13].

Antes da aplicação, o animal deverá ser tricotomizado. Os efeitos colaterais estão associados à radiação: queimaduras e eritema, envelhecimento cutâneo precoce e aumento do risco de desenvolvimento de melanomas cutâneos^[179].

Terapia Fotodinâmica

Tratamento baseado no tropismo para células neoplásicas pelo Ácido 5-aminolevulínico (5-ALA). É um composto químico fotossensível, produzido na via de síntese das porfirinas em plantas. Quando administrado em mamíferos, induz a produção e acumulação de porfirinas fluorescentes (protoporfirina IX), nos epitélios e tecidos neoplásicos^[187]. Estas porfirinas são activadas pela exposição a determinados comprimentos de onda (correspondentes à luz vermelha ou infravermelha). A luz incide nas células neoplásicas fotossensíveis, e o 5-ALA ocasiona a produção e libertação de uma molécula de oxigénio no interior celular, destruindo os linfócitos T neoplásicos^[188]. É indicada para o tratamento de lesões localizadas de LCE que não responderam às terapias tradicionais^[178,188].

Radioterapia

A radioterapia baseia-se na radiação ionizante de electrões ou fótons que induzem morte celular ao influenciar a capacidade de mitose celular. No caso do LCE, tira-se partido da sensibilidade dos linfócitos à radiação, em lesões localizadas^[166] (Figura 118). Principalmente eficaz em animais com bom estado geral, mas que apresentem nódulos ou placas ulceradas^[139,140,166].



Figura 118- Aparência de nódulo solitário antes (A) e um mês após (B) radioterapia (Adaptado de^[139]).

Algumas complicações deste tratamento são: a toxicidade aguda (eritema cutâneo, desidratação cutânea, alteração da cor da pelagem e alopecia permanente), toxicidade tardia (mielopatia degenerativa, necrose óssea, degeneração nervosa), edema da córnea e conjuntivite, queratoconjuntivite seca, ulceração da córnea, uveíte anterior, cataratas e degeneração da retina^[189].

1.1.9.2. Bioterapia ou Agentes modificadores da doença

Terapia usada na actualidade. Actua no sistema imunitário ou directamente nas células tumorais, ao alterar o processo metastático ou a angiogénese tumoral.

Retinóides sistémicos

Agentes análogos à vitamina A (sintéticos ou naturais), exercem profundo efeito no crescimento, maturação e diferenciação de muitas células *in vivo* e *in vitro*^[190].

Os retinóides (ex: isotretinoína, etretinato) são utilizados em canídeos com óptimos resultados na diminuição da linfoproliferação neoplásica,^[13] com taxas de resposta compreendidas entre 40%^[175] e os 42%^[191].

Num estudo^[175] os canídeos foram tratados com 0,8-8,4 mg/kg de isotretinoína via oral (PO) cada (q) 24 horas e sobreviveram 5-17,5 meses após o início do tratamento, considerados excelentes valores, quando comparado com os 1,3-2,6 meses de sobrevivência dos canídeos não tratados^[175]. Contudo, a dose recomendada é de 3 mg/Kg PO dose única ou a q 12 horas^[139].

O uso de retinóides tem como principal vantagem a possibilidade de poderem ser administrados em simultâneo com quimioterapia, uma vez que a sua toxicidade não é cumulativa, ao contrário da citotoxicidade dos quimioterápicos. As principais desvantagens estão relacionadas com o seu custo elevado, tempo que decorre entre o início do tratamento e a resposta clínica (semanas a meses), quando utilizados como terapia única^[139] e efeitos tóxicos como o desenvolvimento de hipertriglicémia, hipercolesterolemia e hipotiroidismo^[178,179].

Ácidos Gordos

A administração de óleo de girassol (3 ml/kg) PO uma vez por dia (SID), contribui para a melhoria das manifestações clínicas^[140,182], pelo facto de haver um bom aporte de ácido linolénico ($\Omega 3$) e ácido linoleico ($\Omega 6$) e evitar a descamação cutânea e a

hipertrofia de glândulas sebáceas, aumentar a taxa de renovação da epiderme, aumentar a síntese de DNA pelos queratinócitos e promover a cicatrização cutânea^[192]. No estrato córneo, estes ácidos gordos são incorporados nas ceramidas, que formam a barreira hidrolipídica da pele e impedem a evaporação de água através da pele^[192].

Para além disto, a suplementação com $\Omega 3$ diminui a inflamação cutânea através do aumento da produção de eicosanóides não inflamatórios, o que leva à diminuição da descamação, prurido, e rápida cicatrização das lesões^[192].

Ciclosporina

Apesar de parecer concebível que a ciclosporina (um inibidor específico da activação dos linfócitos T) possa ter actividade contra os linfócitos T neoplásicos, estudos demonstraram não haver remissão clínica das lesões^[193].

Interferon

Os interferões (IFN) são modificadores da resposta biológica, com efeitos antiproliferativos, citotóxicos e imunomoduladores^[179]. Em canídeos o tratamento baseia-se na administração de 1-1,5 milhões de unidades internacionais (UI) por m², via subcutânea, 3 vezes por semana^[179].

1.1.10.3. Quimioterapia Sistémica

Na maioria das vezes o diagnóstico de LCE em canídeos é estabelecido quando já existem placas/nódulos multifocais ou disseminadas. Assim, a quimioterapia sistémica é a terapia mais recomendada e descrita na literatura veterinária^[139].

Quimioterapia Sistémica com Agentes Únicos

- Corticosteróides

A acção dos corticosteróides no tratamento do LCE canino baseia-se na sensibilidade dos linfócitos-T neoplásicos a estes fármacos, quando se ligam aos receptores nucleares dos linfócitos e provocam a sua apoptose. O uso destes fármacos, é referido como sendo o tratamento de eleição para alívio paliativo^[1,13,110,138,140,141,148]. Como agente único, a prednisona, à dosagem preconizada de 0,5-2 mg/Kg/dia, geralmente inicia-se em dosagens altas, diminuindo progressivamente até se observar resposta clínica estável. Estes fármacos são tipicamente combinados com agentes quimioterápicos citotóxicos.

- Lomustina

A Lomustina [1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosurea], ou CCNU, é um agente alquilante^[194]. Nos últimos anos tem havido um crescente interesse pelo uso deste fármaco associado ao seu baixo custo, eficácia clínica razoável, boa biodisponibilidade oral após administração, e toxicidade relativamente previsível.

A toxicidade deste agente quimioterápico deve-se a mielosupressão (sob a forma de neutropenia e trombocitopenia)^[101], que pode ser grave se for usada a dose mais elevada de lomustina e a hepatotoxicidade^[116] marcada por elevações da ALT^[195], o que faz recomendar a realização de perfis bioquímicos hepáticos e hemogramas previamente a cada administração de lomustina.

Com este agente há obtenção de respostas clínicas favoráveis^[119] (Figura 119). Em cerca de 95 dias após o início do tratamento, pode observar-se em alguns casos a remissão completa da lesões entre os 2-15 meses após o início do tratamento^[119,195,196,197], com dose de cerca de 60-70 mg/m² deste fármaco^[119,140,197].

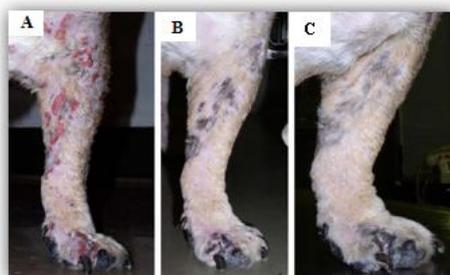


Figura 119- Aparência de membro anterior esquerdo em canídeo com LCE (placas difusas) no dia 0 (A), dia 21 (B) e dia 42 (C) após início de quimioterapia com lomustina (Adaptado de^[139]).

Neste contexto, a lomustina é considerada actualmente o melhor tratamento para LCE, como terapia única, em combinação com corticosteróides ou como parte de um protocolo multiqumioterático^[13,196,198].

- L-Asparginase

Os linfócitos T neoplásicos não conseguem sintetizar o aminoácido L-Asparagina, pelo que a adição de L-Asparginase (L-ASP- enzima purificada a partir da bactéria *Escherichia coli* que degrada a L-Asparagina em circulação) baixa os níveis deste aminoácido condicionando a sobrevivência desses linfócitos^[100,139]. O tempo de sobrevivência de canídeos em que se administraram 30 UI/ Kg de L-ASP intramuscular ou intraperitonealmente 2 vezes por semana, rondou os 0,9 meses^[139].

Existem dois tipos de L-ASP a L-ASPPegilada, que é dispendiosa, e a L-ASP não pegilada (L-ASPNP) que é bem tolerada e não mielosupressora, sendo utilizada frequentemente em combinação com quimioterápicos citotóxicos (principalmente Lomustina), em animais com avançado LCE^[197]. A dose de L-ASPNP utilizada é de 10,000 UI/m² ou 400 UI/Kg, via intramuscular ou subcutânea 15 minutos após a administração intramuscular de difenidramina^[59]. A sua administração é efectuada cada 7 a 14 dias, ou consoante a necessidade de reindução da remissão^[118]. O risco de reacção anafilática poderá aumentar consoante o número de doses previamente administradas e é maior quando administrada via intravenosa (que deverá ser evitada).

- Dacarbazina

Dacarbazina, ou [(Dimetiltriazeno) imidazol-carboxamida] (DTIC) é utilizada principalmente no tratamento de melanoma e sarcoma em humanos^[199]. Um estudo reporta à remissão clínica de LCE com envolvimento nodal num canídeo, após 3 ciclos de 1000mg/m² deste fármaco^[200].

- Doxorubicina Pegilada (DP)

A DP é um antibiótico anti-tumoral que actua principalmente através da inibição da topoisomerase II^[59] e é provavelmente o quimioterápico citotóxico mais versátil conhecido. A sua utilização demonstrou ser efectiva, com respostas clínicas favoráveis (remissão média em 90 dias) cuja dose média utilizada foi de 1mg/Kg via IV cada 5 a 10 minutos 1 vez por semana de 3 em 3 semanas^[112].

Como vantagens apresenta boa farmacocinética, baixa toxicidade cardíaca e intensa citotoxicidade para determinadas células tumorais^[112]. Pode ocorrer eritrodissistésia palmo-plantar (ESPP)^[111,112] como principal efeito secundário, que com a administração simultânea de doses elevadas de vitamina B6 pode ser diminuída marcadamente^[111]. O elevado preço desta droga é considerada outro entrave à sua utilização.

- Outros agentes únicos

Outros fármacos são utilizados como agentes únicos em quimioterapia, nomeadamente, o Metotrexato, Bleomicina, Vincristina, Vinblastina, Clorambucil e Ciclofosfamida^[61,106,107,108,166]. Está descrito na literatura veterinária^[148,141,201] o uso isolado destes agentes ou em combinação com corticosteróides no tratamento do LCE

em canídeos, mas há falta de indícios da sua eficácia que suportem o uso de alguns destes agentes.

Protocolos de multiquimioterápicos

Os protocolos mais utilizados no caso de LC, são o COP e CHOP (e adaptações)^[166]. Várias combinações de prednisona, vincristina, e ciclofosfamida com ou sem doxorrubicina foram já documentadas em vários casos de canídeos com LCE, demonstrando sucesso moderado e tempos de sobrevivência entre os 2 a 6 meses^[106,141,142,148,201]. A utilização do protocolo CHOP desenvolveu respostas clínicas parciais ou completas em canídeos (Figura 120) que previamente não haviam beneficiado de qualquer efeito aquando do tratamento prévio com lomustina e protocolo COPA^[139].

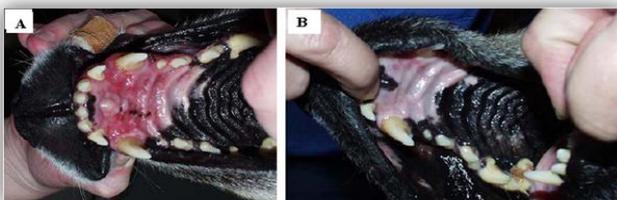


Figura 120- Palato com LCE no dia 0 (A), e dia 31 (B) após início de quimioterapia com protocolo CHOP (Adaptado de^[139]).

A utilização de um outro protocolo multiquimioterápico em que são combinados ciclofosfamida, vincristina, L-asparginase e prednisona (COPA) surtiu efeito em 5 dos 6 cães que constituíam a população-estudo obtiveram remissão parcial ou completa com duração de 12 meses e tempo médio de sobrevivência de 399 dias^[21].

1.1.9.4. Terapia de Suporte

De uma maneira geral, a combinação das diferentes modalidades terapêuticas não parece surtir efeito em humanos. Contudo, parece racional combinar várias modalidades terapêuticas (com toxicidade não cumulativa), na tentativa de melhorar e/ou manter a qualidade de vida de alguns pacientes em que o LCE parece incurável. Um exemplo disso, é a combinação de cirurgia com radioterapia, seguida de terapia sistémica, em casos de LCE localizado.

Em casos em que o LCE se encontra já disseminado, é de ter em consideração o uso de terapia direccionada para a pele (radioterapia ou terapia tópica) coadjuvada por terapia sistémica, especificamente por quimioterapia, retinóides, e suplementação de ácidos gordos essenciais. A terapia de suporte e sintomática é extremamente importante e recorre ao uso de antibióticos aquando de infecções bacterianas secundárias^[202] e ao uso de analgésicos se ocorrer dor e/ou desconforto^[203,204].

VI. Caso Clínico. Oncologia: LCE em Golden Retriever

1. DIA 1 (11 de Novembro de 2009)

1.1 Identificação

Tabela 43. Identificação do animal com LCE

Nome	Scott	Idade	11 anos
Especie:	Canídeo	Peso	30 Kg
Raça	Golden Retriever	Habitat	"Indoor"
Género	Masculino, inteiro	Alimentação	Royal Canin® Hypoalergénic (ração)

1.2. História Clínica

O Scott era um canídeo correctamente vacinado e desparasitado, com história de dermatopatias desde 2007. Suspeitou tratar-se de um caso de DAPP.

Fora recomendado: Frontline Combo 20-40® e Lopicortinolo (prednisolona), dose 0,5 mg/Kg: 15mg, 2 vezes ao dia (BID) PO, durante 5 dias, reduzindo a dosagem progressivamente: 10 mg, BID, 3 dias; 0,5mg, BID, 3 dias e 0,5mg, SID 3 dias. Havia melhorado das lesões após o tratamento.

1.3. Anamnese

O Scott foi trazido novamente para consulta em Novembro de 2009 com prurido ligeiro, descamação multifocal e duas lesões localizadas na cabeça. Os problemas tinham surgido há um mês. Quando questionado acerca do prurido, o proprietário classificou-o como ligeiro, cingido às lesões e sem relação com a administração de medicação ou carácter sazonal.

1.4. Exame Físico

O Scott apresentava atitude normal em estação, decúbito e andamento, estava alerta e hidratado. A auscultação cardio-pulmonar revelou frequência respiratória de 27 respirações por minuto (rpm) e cardíaca de 110 batimentos por minuto (bpm). Pulso femoral normal. Temperatura rectal de 38,5°C. Mucosas rosadas e húmidas, sem alterações. Tempo de repleção capilar (TRC) e tempo de retracção da prega cutânea (TRPC) inferior 2''. Palpação abdominal, inspecção da boca, olhos, nariz e ouvidos sem alterações. Não foram detectadas alterações à palpação dos linfonodos.

1.4.1. Exame Dermatológico

1.4.1.1. Exame à distância: pêlo sem brilho, descamação multifocal e presença de duas lesões situadas na cabeça ligeiramente pruriginosas (Figura 121).

1.4.1.2. Exame particular: pele com elasticidade e espessura normais, pêlo seco, lesões cutâneas circulares, eritematosas, alopecicas e ligeiramente exsudativas. descamação branca e imóvel no dorso e face.



Figura 121. Lesões focais na cabeça do Scott (aplicação de Amiderme®).

1.5. Avaliação

1.5.1. Problemas identificados

À anamnese e exame físico identificaram-se os seguintes problemas dermatológicos: pêlo sem brilho; descamação multifocal (dorso e face); lesões circulares, eritematosas, alopecicas, exsudativas e ligeiramente pruriginosas na cabeça.

1.5.2. Diagnósticos diferenciais

Consideraram-se piodermatite aguda húmida, sarna demodécica, sarna sarcóptica, malassezia e dermatites (DAPP, por contacto, alimentar, atópica) como diagnósticos diferenciais.

1.5. Plano Diagnóstico

Neste dia, não foi estabelecido nenhum plano.

1.6 Plano Terapêutico

Foi recomendado: Advantix para peso inferior a 25Kg®; Lopicortinolo® 20 mg (administração semelhante à anterior); Banhos com champô Dermocanis® Alergias 1 vez/semana durante 4 semanas; Aplicação tópica de Amiderme®; Omnicutis® dosagem 1 comprimido/10 kg, 3 comprimidos/dia durante 8 semanas.

Pediu-se ao proprietário que vigiasse o animal e que o trouxesse ao fim dos 15 dias de tratamento.

2. DIA 2, 3 e 4 (18, 19 e 20 de Dezembro de 2009)

No dia 18 de Dezembro de 2009 e ainda sem ter terminado o tratamento, o Scott foi trazido ao HVM para consulta.

2.1. Anamnese

Os proprietários referiram que há uma semana atrás, o prurido se havia generalizado e aumentado substancialmente, não tendo sido notadas melhorias na instituição do tratamento anterior.

2.2. Exame Físico

Ao exame físico o Scott não apresentava quaisquer anomalias, excepto o facto de se mostrar ligeiramente deprimido.

2.2.1. Exame Dermatológico

2.2.1.1. Exame à distância: pêlo sem brilho, descamação generalizada, presença de lesões multifocais e fortemente pruriginosas.

2.2.1.2. Exame particular: descamação generalizada. Crostas no abdómen e virilhas. Aparecimento de novas lesões alopecicas, eritematosas e descamativas multifocais, na face, abdómen e dorso (Figura 122).

Algumas das lesões faciais mais antigas modificaram-se, aumentando de dimensão, prurido, e aparecendo erosão ligeira da superfície.

Para que o exame fosse pormenorizado, procedeu-se à tricotomia abdominal, foram observadas pápulas alopecicas, pruriginosas, descamativas, eritematosas, fortemente pruriginosas, dolorosas, algumas delas erodidas, exsudativas e extremamente friáveis. Presença de placas (aparência semelhante às pápulas) abdominais (Figura 123).



Figura 122. Lesão alopecica e eritematosa no dorso do Scott.



Figura 123. Pápulas e placas alopecicas, descamativas, eritematosas fortemente pruriginosas, dolorosas no abdomen.

2.3. Avaliação

2.3.1. Problemas identificados

Pelo exame físico identificaram-se os seguintes problemas dermatológicos:

- Prurido forte generalizado;
- Descamação generalizada;
- Alopecia multifocal facial, dorsal e abdominal;
- Lesões faciais maiores, fortemente pruriginosas e ligeiramente erodidas;
- Pápulas e placas (em muito menor número) abdominais, alopécicas, descamativas, eritematosas, pruriginosas, dolorosas e algumas delas erodidas, exsudativas e extremamente friáveis.

2.3.2. Diagnósticos diferenciais

Consideraram-se os mesmos diagnósticos diferenciais do dia 1, e ainda Leishmaniose, transtorno primário da queratinização, neoplasia e patologias auto-imunes (lúpus eritematoso sistémico e discóide, penfigus foliáceo e dermatomiosite).

2.4. Plano Diagnóstico

Tendo em conta a rápida evolução clínica das lesões, a recolha de amostras das lesões por biópsia e PAAF dos linfonodos pré-escapulares foram os exames complementares de diagnóstico escolhidos.

2.4.1. Pequena Cirurgia (Biópsia)

Para realização de biópsia cutânea, colocou-se cateter endovenoso e realizou-se fluidoterapia com Soro Fisiológico a 0,9% 45ml/kg/dia (1350ml/dia) e utilizou-se como pré-medicação anestésica: Cefazolina IV, dose 20mg/kg (600mg), Butorfanol IV, dose 0,1 mg/kg (3mg) e Medetomidina IV, dose 25 µg/kg (750 µg); e como anestésico local: Lidocaína.

2.4.2. Recuperação

O Scott recuperou bem da anestesia, continuou com fluidoterapia intravenosa (IV) (NaCl a 0,9%, 65 ml/kg/dia-2020 ml/dia) nas 2 horas seguintes. A sutura foi desinfetada com Iodopovidona e nos pontos colocou-se Omnimatrix®.

2.5. Plano Terapêutico

Uma vez que os resultados dos exames efectuados demoravam alguns dias a serem conhecidos, optou-se pelo tratamento sintomático:

- Ceforal® (Cefradoxilo) PO dose 25 mg/kg (750mg) BID, durante 10 dias

- Medrol® (Metilprednisolona) PO dose 0,55mg/kg: 16mg SID, durante 3 dias; reduzindo para 8,5mg SID, durante 3 dias e 4mg SID, durante 3 dias
- Omeprazol PO dose 0,6mg/kg (20mg) SID, durante 10 dias
- Lavagem das lesões com Clorhexidina diluída, BID, duração indeterminada
- Colocação de Bacitracina tópica nas lesões.

Para melhor acompanhamento do caso, o Scott ficou internado no HVM durante o resto do dia de 18 e os dias 19 e 20 de Dezembro por completo, onde lhe foi iniciado o tratamento prescrito.

2.6. Dados do Internamento

Durante os dois dias e meio de internamento, o Scott aparentava não apresentar sinais sistémicos de doença, como o descrito na tabela 44.

Tabela 44. Dados diários do internamento do Scott.

	Dia 2		Dia 3		Dia 4	
	Tar de	Manhã	Tar de	Manhã	Tar de	Manhã
T° (°C)	38,5	38,4	38,5	38,3	38,5	
Fc (bpm)	110	120	109	111	110	
Fr (rpm)	28	27	28	26	27	
Aspecto Mucosas	Rosadas e húmidas	Rosadas e húmidas	Rosadas e húmidas	Oral e conjuntival ligeiramente hiperémicas	Oral e conjuntival ligeiramente hiperémicas	
Consumo de Alimento	Sim	Não	Sim	Sim	Não	
Consumo de Água	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	
Vómitos	Não	Não	Não	Não	Não	
Fezes	Sim	Sim	Não	Sim	Não	
Micção	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	
Observações	Tricotomia das lesões faciais, o que demonstrou ser muito doloroso. As lesões eram extremamente e friáveis.	Lavagem das lesões foi dolorosa. O prurido diminuiu ligeiramente. As lesões pareceram disseminar-se lentamente, começando a afectar a região axilar.	Lavagem das lesões foi dolorosa. O prurido diminuiu ligeiramente. As lesões pareceram disseminar-se lentamente e aumentarem de tamanho (nomeadamente as lesões faciais e as axilares).	Lavagem das lesões foi dolorosa. O prurido diminuiu ligeiramente. As lesões pareceram disseminar-se lentamente e aumentarem de tamanho (nomeadamente as lesões faciais e as axilares).	Lavagem das lesões foi dolorosa. O prurido diminuiu ligeiramente. As lesões pareceram disseminar-se lentamente e aumentarem de tamanho (nomeadamente as lesões faciais e as axilares).	

3. DIA 5 (30 de Dezembro 2009)

Conforme combinado com o médico veterinário (MV) no dia 28 e ainda sem ter terminado o tratamento, o Scott foi trazido ao HVM para consulta no dia 30 de Dezembro de 2009.

3.1. Anamnese

Os proprietários referiram que o prurido havia diminuído, sendo agora ligeiro. Contudo as lesões tinham “piorado”.

3.2. Exame Físico

O Scott não apresentava quaisquer alterações, excepto o facto de se mostrar ligeiramente deprimido.

3.2.1. Exame Dermatológico

3.2.1.1. Exame à distância: agravamento substancial das lesões a nível geral, desde a última consulta.

3.2.1.2. Exame particular: uma vez que o Scott havia sido tricotomizado no abdómen, a alopecia e a descamação deixaram de ser evidentes nestas zonas, contudo tornaram-se visíveis ao nível dos membros (Figuras 124 e 125).



Figura 124. Alopecia e descamação multifocal no membro esquerdo.



Figura 125. Alopecia e descamação multifocal na extremidade distal do membro esquerdo.

Na face as lesões apresentavam diferenças entre os lados esquerdo e direito. Para além das pápulas e placas eritematosas, erodidas e muito dolorosas pré-existentes nos dois lados, observou-se a existência de um nódulo eritematoso e exsudativo na junção mucocutânea palpebral esquerda (Figura 126), e de vários nódulos na face direita exsudativos, não pruríticos, não dolorosos, ulcerados, com centro alopécico e necrótico (Figuras 127 e 128).



Figura 126. Presença de pápulas e placas na face esquerda do Scott.



Figura 127. Presença de pápulas e placas na face direita do Scott.



Figura 128. Presença de pápulas e placas e nódulos na face direita do Scott.

No abdómen denotou-se a extensão da erosão superficial que existia anteriormente, a quase todas as lesões abdominais.

Na região axilar observou-se o desenvolvimento de um nódulo francamente eritematoso, ligeiramente exsudativo mas não doloroso, na lesão onde havia sido efectuada a biópsia cutânea (Figura 129).

Da inspecção da cavidade oral denotou-se a existência de lesões de diferentes dimensões, alopécicas, hipopigmentadas e formas irregulares (Figura 130). No resto do corpo, a descamação era uma constante e o prurido ligeiro.



Figura 129. Nódulo da região axilar utilizado para recolha de amostra por biópsia.



Figura 130. Presença de nódulo na junção mucocutânea do lábio direito.

3.3. Resultados da Biópsia e PAAF

Os resultados da biópsia e PAAF realizados anteriormente foram os seguintes:

- PAAF: Amostra compatível com linfonodo sem alterações;
- Biópsia: Diagnóstico de LCE: Em quatro das amostras enviadas observa-se a infiltração sólida de linfócitos neoplásicos ao nível da epiderme (Figura 131) formando microagregados (microabcessos de Pautier) (Figura 132) que acabam por ulcerar e ao nível dos folículos e glândulas (Figuras 133, 134 e 135), acabando por os destruir (tornando-se ausentes). Hemorragias e macrófagos com melanina intracitoplasmática sub-epidérmicos. Pleomorfismo das células neoplásicas: núcleos pequenos, com um ou múltiplos nucléolos, células com núcleos de grande tamanho e algumas células com citoplasma abundante. O índice mitótico é baixo (2 por

campo de 400x) e com mitoses atípicas. Em algumas amostras observa-se edema sub-epidérmico com filtrado intersticial marcado e composto maioritariamente por linfócitos.

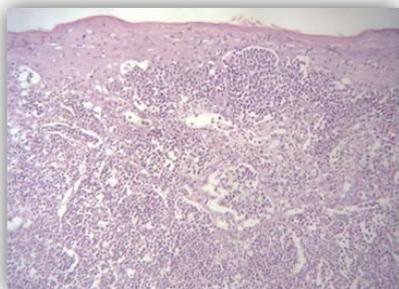


Figura 131. Proliferação difusa de células redondas na derme, com tropismo para a epiderme (H & E, ampliação 100x).

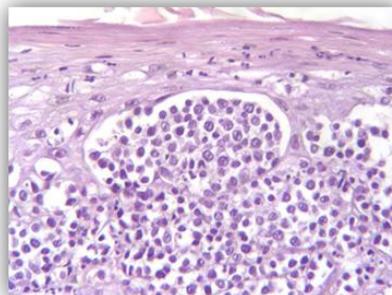


Figura 132. Microagregados de linfócitos neoplásicos na epiderme (H & E, ampliação 400x).

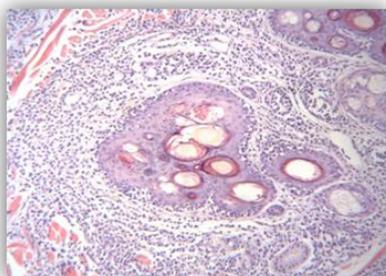


Figura 133. Microagregados de linfócitos neoplásicos no epitélio folicular (H & E, ampliação 400x).

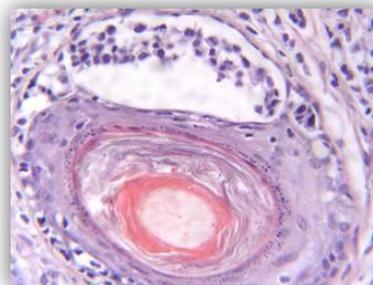


Figura 133. Proliferação de células redondas em torno de unidades foliculares (tropismo pelo epitélio) (H & E, ampliação 100x).

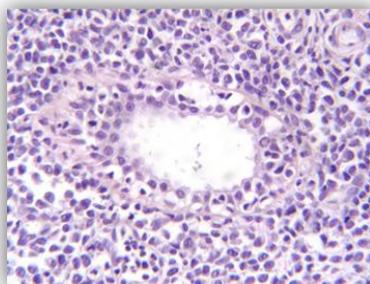


Figura 134. Infiltração do epitélio de glândula sudorípara por linfócitos neoplásicos (H & E, ampliação 400x).

3.4. Exames Complementares de Diagnóstico

3.4.1. Ecografia transabdominal

Ecografia transabdominal esplénica, hepática e renal sem alterações.

3.4.2. Análises Clínicas

A tabela 45 representa os resultados das análises laboratoriais realizadas dia 30 Dezembro de 2009, dia em que foi estabelecido o diagnóstico de LCE e realizada a primeira sessão de quimioterapia.

Tabela 45. Resultados das análises clínicas do Scott, no dia 30 de Dezembro de 2009

	Hemograma	Resultados	Referência	Bioquímica	Resultados	Referência
Linha Vermelha	Hemácias ($\times 10^9/\text{mL}$)	5,78	5,5-8,5	BUN (mg/dL)	10,1	9,2-29,2
	Hematócrito (%)	41,0	35-55	Creatinina (mg/dl)	0,6	0,4-1,4
	Hemoglobina (g/dl)	16,2	12-18	FA (UI/l)	210,0	45-254
	VCM (pg)	65,1	60-77	AST (UI/l)	8,2	6,2+13
	HCM (pg)	20,1	19,0-23,0	Cálcio (mg/dl)	9,6	9,3-12,1
	CCMH (g/dl)	35,0	32-36			
Linha Branca Valores (Absolutos)	Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	352	120-550			
	Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	14,9	6,0-17,0			
	Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	5,2	3,0-11,5			
	Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,56	1,0-4,8			
	Monócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0,36	0,2-1,2			

3.5. Plano Terapêutico

Procedeu-se à instituição da 1ª sessão de quimioterapia do protocolo seleccionado pelo MV (Tabela 46), ao Scott, uma vez que não existiam sinais de alteração hematológica, nem qualquer melhoria das lesões e estado geral.

3.5.1. Protocolo Quimioterápico

Previamente à administração dos agentes quimioterápicos, eram realizados hemogramas para controlo dos efeitos secundários dos mesmos. Por indicação ao proprietário pelo MV, o Scott voltaria todas as semanas para quimioterapia.

Tabela 46. Protocolo Quimioterápico aplicado ao Scott

Semana	Agente Quimioterápico	Dosagem (mg/m^2)	Prednisolona (mg/m^2)
1	Vincristina	0,7	30, PO, SID
2	Ciclofosfamida	200	20, PO, SID
3	Doxorrubicina	30	10, PO, SID
4	Vincristina	0,7	-----
5	Ciclofosfamida ou Lomustina	se Ciclofosfamida: 200 se Lomustina: 60	-----
6	Doxorrubicina	30	-----
8	Vincristina	0,7	-----
10	Ciclofosfamida	200	-----
12	Vincristina	0,7	-----
14	Lomustina	60	-----

Deveria repetir da 8ª à 14ª semana, até perfazer 1 ano desde o início do tratamento. Se até à 5ª semana o Scott demonstrasse boa resposta ao tratamento, poderia ser usada Ciclofosfamida, caso contrário, poderia optar-se pela Lomustina.

4. DIAS 6, 7, 8 e 9 (10, 18, 26 de Janeiro e 4 de Fevereiro 2010)

Nas tabelas seguintes (Tabelas 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53 e 54) encontra-se resumida a evolução clínica do Scott nos dias em que a quimioterapia foi efectuada.

Tabela 47. Dados clínicos do dia 10 Janeiro, dia do 2º tratamento de quimioterapia do Scott

DIA	Anamnese	Exame Físico		Plano Terapêutico	Observações
		Estado Geral	Dermatologia		
6 (10 Janeiro)	Segundo os proprietários, o Scott estava muito bem disposto, com sinais evidentes de melhoria das lesões e apetite sem alterações. Quase sem prurido.	À consulta, o Scott apresentava-se alerta, bem-disposto e sem sinais de dor. Os sinais vitais estavam normais.	Melhoria geral das lesões, com diminuição da ulceração e erosão. Esta melhoria era notória na face (Figuras 135 e 136). O prurido é ligeiro, só presente nas zonas das lesões mais recentes como os membros.	Segunda semana de quimioterapia.	Sem alterações hematológicas. (Tabela 48).



Figura 135. Presença de pápulas e placas na face esquerda do Scott.



Figura 136. Presença de nódulos e placas na face direita do Scott.

Tabela 48. Resultados das análises clínicas do dia Janeiro, dia do 2º tratamento de quimioterapia do Scott.

Hemograma				Hemograma				
	Resultados	Referência		Resultados	Referência			
Linha Vermelha	Hemácias ($\times 10^6/\text{ml}$)	5,7	5,5-8,5	Linha Branca	Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	8,0	6,0-17,0	
	Hematócrito (%)	41,1	35-55		Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	4,2	3,0-11,5	
	Hemoglobina (g/dl)	16,0	12-18		Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,56	1,0-4,8	
	VCM (pg)	65,0	60-77		Monócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0,36	0,2-1,2	
	HCM (pg)	20,1	19,0-23,0					
	CCMH (g/dl)	35,0	32-36					
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	340	120-550						

Tabela 49. Dados clínicos do dia 18 Janeiro, dia do 3º tratamento de quimioterapia do Scott

DIA	Anamnese	Exame Físico		Plano Terapêutico	Observações
		Estado Geral	Dermatologia		
7 (18 Janeiro)	Segundo os proprietários o Scott estava deprimido e comia ligeiramente menos. As feridas estavam piores. Prurido ausente.	À consulta, o Scott apresentava-se deprimido, mas sem sinais de dor. Os sinais vitais estavam normais.	Agravamento e disseminação rápida das lesões em todo o corpo. Aumento da ulceração, erosão e necrose das lesões faciais (Figura 137). Aumento do tamanho das lesões labiais (Figura 138). Lesões abdominais sem alteração do aspecto e dimensões em relação à semana anterior. Aparecimento de placas e pápulas na região inguinal.	Terceira semana de quimioterapia	Sem alterações hematológicas. (Tabela 50)

Tabela 50. Resultados das análises clínicas do dia 18 Janeiro, dia do 3º tratamento de quimioterapia do Scott.

Linha Vermelha				Linha Branca			
	Hemograma	Resultados	Referência		Hemograma	Resultados	Referência
	Hemácias ($\times 10^6/\text{ml}$)	5,8	5,5-8,5		Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	7,7	6,0-17,0
	Hematócrito (%)	42	35-55		Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	4,0	3,0-11,5
	Hemoglobina (g/dl)	16,0	12-18		Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,56	1,0-4,8
	VCM (pg)	65,2	60-77		Monócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0,36	0,2-1,2
	HCM (pg)	20,0	19,0-23,0				
	CCMH (g/dl)	35,3	32-36				
	Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	340	120-550				


Figura 137. Presença de nódulos e placas na face direita do Scott (denote-se a forma de cratera dos nódulos).

Figura 138. Nódulo com aparência de “cratera” na face direita do Scott.

Tabela 51. Dados clínicos do Scott do dia 26 Janeiro.

DIA	Anamnese	Exame Físico		Plano Terapêutico	Observações
		Estado Geral	Dermatologia		
8 (26 Janeiro)	Segundo os proprietários, o Scott estava deprimido e comia ligeiramente menos. As feridas sem qualquer evolução. Prurido ausente.	À consulta o Scott continuava deprimido, mas sem sinais de dor. Os sinais vitais estavam normais.	Idênticas à semana passada, à exceção do aparecimento de eritema e exsudação na face ventral do pescoço. Ausência de prurido.	Quarta semana de quimioterapia, que acabou por não se realizar face às alterações hematológicas verificadas. Protocolo foi retomado na semana seguinte, dia 4fev.	Leucopenia com neutropenia. (Tabela 52-Ver*)

Tabela 52. Resultados das análises clínicas do Scott do dia 26 Janeiro.

		Hemograma	Resultados	Referência			Hemograma	Resultados	Referência
Linha Vermelha	Hemácias ($\times 10^6/\text{ml}$)		5,8	5,5-8,5	Linha Branca	Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	2,54*	6,0-17,0*	
	Hematócrito (%)		42	35-55		Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,16*	3,0-11,5*	
	Hemoglobina(g/dl)		16,0	12-18		Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,22	1,0-4,8	
	VCM (pg)		65,2	60-77		Monócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0,21	0,2-1,2	
	HCM (pg)		20,0	19,0-23,0					
	CCMH (g/dl)		35,3	32-36					
	Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		340	120-550					

Tabela 53. Dados clínicos do dia 4 de Fevereiro, dia do quarto tratamento de quimioterapia do Scott.

DIA	Anamnese	Exame Físico		Plano Terapêutico	Observações
		Estado Geral	Dermatologia		
9 (4 Fevereiro)	Segundo os proprietários, o Scott estava deprimido e comia muito pouco. O aspecto das lesões estava pior que nunca. Prurido ausente.	À consulta o Scott continuava deprimido, mas sem sinais de dor. Os sinais vitais estavam normais.	Agravamento e disseminação severo das lesões em todo o corpo (Figura 139 e 140). Aumento da ulceração, erosão e necrose das lesões faciais. Aparecimento de exsudação excessiva das lesões faciais. Aumento das dimensões das lesões das junções mucocutâneas palpebrais e orais: lesões elevadas, hipopigmentadas e não dolorosas (Figuras 141 e 142) Lesões abdominais com aspecto e dimensões semelhantes à semana anterior, mas em maior número. O eritema observado na semana anterior, na face ventral do pescoço evoluiu para lesões pápulo-pustulosas com descamação e exsudação excessiva (Figura 143).	Quarta semana de quimioterapia.	Hemograma sem alterações (Tabela 54).

Tabela 54. Resultados das análises clínicas do dia 4 de Fevereiro, dia do 4º tratamento de quimioterapia do Scott.

		Hemograma	Resultados	Referência			Hemograma	Resultados	Referência
Linha Vermelha	Hemácias ($\times 10^6/\text{ml}$)		5,8	5,5-8,5	Linha Branca	Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	2,54	6,0-17,0	
	Hematócrito (%)		42	35-55		Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,16	3,0-11,5	
	Hemoglobina(g/dl)		16,0	12-18		Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,22	1,0-4,8	
	VCM (pg)		65,2	60-77		Monócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0,21	0,2-1,2	
	HCM (pg)		20,0	19,0-23,0					
	CCMH (g/dl)		35,3	32-36					
	Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		340	120-550					


Figura 139. Aspecto das lesões no dorso do Scott.

Figura 140. Aspecto das placas do membro anterior e região axilar esquerda (note-se o aumento do tamanho, número e erosão superficial).



Figura 141. Aspecto das placas da junção mucolabial do Scott (note-se o aumento muito acentuado de tamanho, número e despigmentação superficial).



Figura 142. Aspecto das placas e nódulos da junção mucopalpebral do Scott (note-se o aumento de tamanho muito acentuado, a erosão superficial e a despigmentação dos bordos)



Figura 143. Aspecto da face ventral do pescoço do Scott. (Note-se o extenso eritema, acumulação de resíduos associados a exsudação intensa e a área coberta por lesões pápulo-pustulosas).

Algumas horas após o tratamento, o Scott acabou por morrer de forma espontânea e sem resposta às tentativas de reanimação. Não se procedeu à realização de necropsia por indicação dos proprietários.

5. Discussão

O caso do Scott constituiu um caso típico de LCE, com muita dificuldade no estabelecimento de um diagnóstico definitivo na sua fase precoce e desenvolvimento de três das formas lesionais da doença (eritema pruriginoso descamativo, pápulas/placas/nódulos e forma mucocutânea). Este foi um caso de LCE em canídeo com história prévia de DAAP pelo que as lesões iniciais do LCE não foram inicialmente diagnosticadas. Apenas na ausência de resposta ao tratamento foi colocada a hipótese de se tratar de outra patologia tendo sido necessária a realização de biópsia cutânea e PAAF dos linfonodos. Contudo, na minha opinião, teria sido benéfica uma abordagem dermatológica específica para a descamação, eritema, alopecia e prurido inicialmente observados.

O resultado negativo da PAAF salientou o não envolvimento dos linfonodos em fases precoces. Já o resultado da biopsia se demonstrou compatível com a fase tumoral da MF clássica. A observação do rápido desenvolvimento das lesões sugere tratar-se de LCE com crescimento agressivo, sendo isto pouco compatível com o baixo índice mitótico determinado na avaliação histopatológica.

Em relação ao tratamento instituído, o protocolo quimioterápico CHOP, pareceu surtir efeito apenas após a primeira sessão de quimioterapia. Nas sessões seguintes não foram observadas alterações das lesões e o estado geral do animal foi-se degradando progressivamente. No entanto, conduziu a uma melhor qualidade de vida, ao eliminar o prurido. Este protocolo está descrito como sendo o mais eficaz, contudo diversos factores como o empenho dos proprietários, a citotoxicidade dos agentes, mecanismos de resistência das células neoplásicas e a fase de desenvolvimento da doença, poderão ter condicionado o seu efeito.

A realização prévia de hemograma em cada sessão de quimioterapia demonstrou-se indispensável, de forma a evitar e controlar os efeitos secundários do tratamento. No caso do Scott, observou-se leucopenia com neutropenia, associada à administração de doxorubicina na semana anterior, tendo sido suspenso o tratamento por uma semana.

Dada a generalização e gravidade das lesões do Scott, a remissão total das lesões e controlo do linfoma era impossível e como tal o prognóstico era mau. A sua morte ocorreu de forma espontânea e inesperada ao fim de aproximadamente um mês após o diagnóstico, permanecendo um “mistério” uma vez que não existiam alterações sistémicas, nem imagiológicas que o justificassem. Desconhece-se a razão da morte do Scott, esta poderá ter estado associada à hepatotoxicidade dos agentes utilizados, desenvolvimento de neutropenia severa e consequente septicemia ou pancreatite. O facto dos proprietários recusarem a realização de necrópsia impediu a obtenção de uma conclusão acerca deste aspecto.

6. Referências Bibliográficas

1. Scott, D., Miller, W. & Griffin, C. (2001). Lymphohistiocytic neoplasms, In D. Scott, W. Miller & C. Griffin (Eds.), *Muller & Kirk - Dermatologia dos pequenos animais* (6th ed.) (pp. 1330-1357). Philadelphia: W.B. Saunders.
2. Liptak, J. & Forrest, L. (2007). Soft tissues sarcomas. In S. Withrow & E. Macewen (Eds), *Withrow & Macewen's Small animal clinical oncology* (4th) (pp. 425-454). Missouri: Saunders Elsevier.
3. Goldschmidt, M. & Hendrick, M. (2002). Tumors of the skin and soft tissues. In D. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals* (4th ed.) (pp. 44-117). Ames: Iowa State.
4. Jacobs, R., Messick, J. & Valli, V. (2002). Tumors of the skin hemolymphatic system. In D. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals* (4th ed.) (pp. 119-189). Ames: Iowa State.
5. Goldschmidt, M. & Schofer, M. (2005). Lymphocyt tumours, In T. Gross, P. Ihrke, E. Walder & V. Affolter (Eds.), *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis* (2th ed.) (pp. 876-882). Oxford: Blackwell Science.
6. Jones, T., Hunt, R. & King, N. (2000). The skin and its appendages, In T. Jones, R. Hunt & N. King (Eds.), *Veterinary pathology* (6th ed.) (pp. 817-892). Baltimore: Williams and Wilkins.
7. Wünschen, A. & Budras, K-D. (2007). Skin: common tegument. In K-D. Budras, P. McCarthy, W. Fricke & R. Richter (Eds.), *Anatomy of the dog* (5th ed.) (pp. 4-6). London: Manson Publishing Ltd.
8. Rocha, M., Cunha, E. & Coelho, C. (2006). *Feridas: Uma arte secular*. Coimbra: Minerva.
9. Sisson, S. (1986). Tegumento comum. In R. Getty (Ed.), *Sisson/Grossman's anatomia dos animais domésticos* (5^a ed.) (pp. 225-227). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
10. Ball, H. (1996). Pele. In M. Swenson & W. Reece (Eds.), *Dukes: Fisiologia dos animais domésticos* (11^a ed.) (pp. 560-570). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
11. Banks, W. (1992). *Histologia veterinária aplicada* (2^a ed.). São Paulo: Manole.
12. Harrist, T., Schapiro, B., Quinn, T. (2002). Pele. In E. Rubin & J. Farber (Eds.), *Patologia* (3^a ed.) (pp. 1194-1253). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
13. Hargis, A. (1998). Sistema tegumentar. In W. Carlton & M. McGavin (Eds.), *Patologia veterinária especial de Thomson* (2^a ed.) (pp. 486-540). Porto Alegre: Artmed.
14. Urmacher, C. (1997). Normal skin. In S. Sternberg (Ed.), *Histology for pathologist* (2nd ed.) (pp.25-45). Philadelphia: Lippincott-Raven.
15. Bragulla, H., Budras, K. & Mülling, C., Reese, S. & König, H. (2004). Tegumento comum. In H. König & H. Liebich (Eds.), *Anatomia dos animais domésticos* (pp. 325-378). Porto Alegre: Artmed.
16. Moulton, J. & Harvey, J. (1990). Tumors of the lymphoid and hematopoietic tissues. In Moulton, J. (Ed.), *Tumors in domestic animals* (3th ed.) (pp. 231-307). Berkeley: University of California.
17. Shaw, S. & Kelly, S. (2001). Dermatopatias caninas. In J. Dunn (Ed.), *Tratado de medicina de pequenos animais* (pp. 865-914). São Paulo: Roca.
18. Hall, J., White, J. & Bourque, A. (2007). Diagnostic dermatology. *The Canadian Veterinary Journal*, 48(12), 1299-1301.
19. Scarff, D. (1993). Nodular lesions. In P. Locke, R. Harvey & I. Mason (Eds.), *Manual of small animal dermatology* (pp.65-73). London: British Small Animal Veterinary Association.
20. Hall, J. (2004). Cutaneous T-cell lymphoma. *The Canadian Veterinary Journal*, 45(12), 1040-1043.
21. Couto, C. (2006a). Linfoma em cães e gatos. In R. Nelson & C. Couto (Eds.), *Medicina interna de pequenos animais* (3^a ed.) (pp. 1087-1096). Rio de Janeiro: Elsevier Editora.
22. Kisseberth, W. (2009). Canine lymphoma: A heterogeneous disease. In *The 32th Annual Royal Canin[®] Symposium for treatment of small animal disease*. Ohio, USA, pp. 94-97.
23. Vail, D. & Withrow, S. (2007a). Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In S. Withrow & D. Vail (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology* (4th ed.) (pp. 375-401). St. Louis: Saunders Elsevier.
24. Greenlee, P. Filippa D., Quimby F., Patnaik A., Calvano S., Matus R., Kimmel, M., Hurvitz, A. & Lieberman, P. (1990). Lymphomas in dogs: A morphologic, immunologic, and clinical study. *Cancer*, 66(3), 480-490.
25. Morrison, W. (2007). A fresh look at lymphoma in dogs and cats [Abstract] In *Proceedings of the north american veterinary conference 2007*. Orlando, USA, pp.803-805.
26. Rallis, T., Koutinas, A., Lekkas, S. & Papadiamantis, C. (1992). Lymphoma in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 33(7), 590-596.
27. Canfield, P. (2007). Lymphosarcoma. In *Proceedings of the 32th World Small Animal Veterinary Association Congress*. Sydney, Australia, pp. 561-565.
28. Angus, J.C. & De Lorimier, L.P. (2004). Lymphohistiocytic neoplasms. In K.L Campbell (Ed.) (pp. 425-442), *Small animal dermatology secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus.

- 29 Junqueira, L. & Carneiro, J. (2004). Sistema imunitário e órgãos linfáticos. In *Histologia básica* (10^a ed.) (pp. 254-283). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- 30 Saar, L. & Getty, R. (1986). Sistema linfático em geral. In R. Getty (Ed.), *Sisson/Grossman's anatomia dos animais domésticos* (5^a ed.) (pp. 163-166). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- 31 Searcy, G. (1998). Sistema hematopoético. In W. Carlton & M. McGavin (Eds), *Patologia veterinária especial de Thomson* (2^a ed.) (pp. 305-352). Porto Alegre: Artmed.
- 32 Young, B. & Weath, J. (2000). Sistema imune. In B. Young & J. Weath (Eds.), *Weather histologia funcional: Texto e atlas em cores* (4^a ed.) (pp. 193-221). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- 33 Correia, J. (2005). *Contribuição para o estudo do linfoma maligno no cão*. Tese de Doutoramento. Lisboa: FML, Universidade Técnica de Lisboa.
- 34 Venzke, W. (1986). Timo. In R. Getty (Ed.), *Sisson/Grossman's anatomia dos animais domésticos* (5^a ed.) (p. 167). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- 35 Foster & Smith Educational Staff (2008). *Lymphatic system anatomy and function*. Acedido em 26 de Abril, 2010, em <http://www.peteducation.com/article.cfm?c=11+2070&aid=2975>
- 36 Ganong, W. (2001a). Circulation. In W. Ganong (Ed.), *Review of medical physiology* (20th ed.) (pp. 499-527). USA: McGraw-Hill.
- 37 Ganong, W. (2001b). Dynamics of blood & lymph flow. In W. Ganong (Ed.), *Review of medical physiology* (20th ed.) (pp. 556-573). USA: McGraw-Hill.
- 38 Blood, D. & Studdert, V. (1999). *Dicionário de veterinária* (2^a ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 484.
- 39 Prescott, L., Harley J. & Klein, D. (2005). Cells, tissues, and organs of the immune system, In L. Prescott, J. Harley & D. Klein, *Microbiology* (6th ed.) (pp. 681-685). New York: McGraw-Hill.
- 40 Seeley, R., Stephens, T. & Tate, P. (2001). Sistema linfático e imunidade, In R. Seeley, T. Stephens & P. Tate (Eds.), *Anatomia & fisiologia* (pp. 750-781). Loures: Lusodidacta.
- 41 Peyre, M. & Robert, C. (2000). *A drenagem linfática manual clássica: Princípios teóricos e prática justificada*. Lisboa: Saúdiforma.
- 42 Fournel-Fleury, C., Magnol, J. & Guelfi, J. (1994). The lymph node. In C. Fournel-Fleury, J. Magnol & J. Guelfi (Eds.), *Color atlas of cancer cytology of dog and cat* (pp.243-267). Paris: Conference Nationale des Veterinaires Specialises en Petits Animaux.
- 43 Couto, C. (2006b). Linfadenopatia e Esplenomegalia. In R. Nelson & C. Couto (Eds.), *Medicina interna de pequenos animais* (3^a ed.) (pp. 1165-1174). Rio de Janeiro: Elsevier Editora.
- 44 Smith, B. (1999). *Canine anatomy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- 45 Ellenport, C. (1986). Baço. In R. Getty (Ed.), *Sisson/Grossman's anatomia dos animais domésticos* (5^a ed.) (pp. 166-167). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- 46 Parkin, J. & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *Lancet*, 357, 1777-1789.
- 47 Vail, D. & Young, K. (2007b). Hematopoietic tumors. In S.J. Withrow & E.G. Macewen (Eds), *Withrow & Macewen's Small animal clinical oncology* (4th ed.) (pp. 699-733). St. Louis: Saunders Elsevier.
- 48 Modiano, J., Breen, M., Burnett, R., Parker, H., Inusah, S., Thomas, R., Avery, P., Lindblad-Toh, K., Ostrander, E., Cutter, G. & Avery, A. (2005). Distinct B-Cell and T-Cell lymphoproliferative disease prevalence among dog breeds indicates heritable risk. *Cancer Research*, 65(13), 5654-5661.
- 49 Kumar, V., Abbas, K., Fausto, N. & Mitchel, R. (2000). In R. Cotran, S. Robbins, V. Kumar & T. Collins (Eds.), *Robbins basic pathology* (8th ed.) (pp. 375-435). Philadelphia: Sanders.
- 50 Jacobs, R., Messick, J. & Valli, V. (2002). Tumors of the hemolympatic system. In Meuten, D. (Ed.), *Tumours in domestic animals* (4th ed.) (pp. 44-117). Ames: Iowa State.
- 51 Foster & Smith Educational Staff (2009). *Lymphoma in dogs*. Acedido em 4 de Maio, em 2010, em <http://www.peteducation.com/article.cfm?c=2+2087&aid=459>
- 52 Valli, V. (2008). Veterinary pathologists achieve 80% agreement in application of WHO diagnoses to canine lymphoma. *Cancer Therapy*, 6, 221-226.
- 53 Starkey, M. & Murphy, S. (2010). Using lymph node fine needle aspirates for gene expression profiling of canine lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 8(1), 56-71.
- 54 Simon, D. (2006). Malignant lymphoma in the dog: Short and long term chemotherapy [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2006*. Orlando, USA, pp. 832-834.
- 55 Rutley, M. & MacDonald, V. (2007). Managing the canine lymphosarcoma patient in general practice. *The Canadian Veterinary Journal*, 48, 977-979.
- 56 Bergman, P. (2008). *Lymphoma: anything new?* Acedido em 27 Março, 2010, em <http://ivis.org/proceedings/lavc/2007/bergman3.pdf>
- 57 Mayer, M. & LaRue, S. (2005). Radiation therapy in the treatment of canine lymphoma. *Canadian Veterinary Journal*, 46(September), 842-845.

- 58 Bhang, D., Choi, I., Kim, M., Choi, E-H., Kang, M-S., Hwang, C-Y., Kim, D., Youn, H. & Lee, C. (2006). Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. *Journal of Veterinary Science*, 7(1), 97-99.
- 59 Dhaliwal, R. , Kitchell, B. & Messick, J. (2003). Canine lymphosarcoma: Diagnosis and treatment. *Compendium*, 25(8), 584-590.
- 60 Vail, K. (2005). Owner requests check lump: common tumours in private practice [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2005*. Orlando, USA, pp. 108-110.
- 61 Rosenthal, R. (2004). Distúrbios hemolinfáticos. In R. Rosenthal (Ed.), *Segredos em oncologia veterinária* (pp. 227-234). Porto Alegre: Artmed.
- 62 Crow, S. (2008). Chemoimmunotherapy for canine lymphoma: tumor vaccines and monoclonal antibodies, *Cancer Therapy*, 6, 181-186.
- 63 Lara, A. (2009). Management lymphoma in dogs [Abstract]. In *Proceedings of the 17th Southern European Veterinary Conference*. Barcelona, Spain, pp. 1-4.
- 64 Kelsey J., Moore, A. & Glickman, L. (1998). Epidemiologic studies of risk factors for cancer in pet dogs. *Epidemiologic Reviews*, 20(2), 204-217.
- 65 Hayes, H., Tarone, R., Cantor, K., Jessen, C., McCurnin, D. & Richardson, R. (1991). Case-control study of canine malignant lymphoma: positive association with dog owner's use of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid herbicides. *Journal of the National Cancer Institute*, 83(17), 1226-1231.
- 66 Ward, H. (1996). Lymphoma in dogs and cats. In *Proceedings of the 20th Waltham/OSU Symposium*. Waltham, USA, pp. 109-113.
- 67 Gavazza, A., Presciuttini, S., Barale, R., Lubas, G. & Gugliucci, B. (2001). Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(3), 190-195.
- 68 Reif, J., Lower, K. & Ogilvie, G. (1995). Residential exposure to magnetic fields and risk of canine lymphoma. *American Journal of Epidemiology*, 141(4), 352-359.
- 69 Lee, C. & Kweon, O. (2002). Mutations of P53 tumor suppressor gene in spontaneous canine mammary tumors. *Journal of Veterinary Science*, 3(4), 321-325.
- 70 Lane, E. & Lobetti, R. (2002). Renal T-cell lymphoma with cerebral metastases in a dog with chronic canine ehrlichiosis. *Journal of the South African Veterinary Association*, 73, 83-85.
- 71 Brunker, J. & Hoover, J. (2007). B-cell lymphoma in a dog with ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*) and systemic histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*). *Canadian Veterinary Journal*, 48(3), 292-295.
- 72 Argyle, D. (2008). What is new in canine and feline lymphoma. In *Proceedings of the 33rd. World Small Animal Veterinary Association Congress*. Dublin, Ireland, pp. 518-520.
- 73 Day, M. (2004). Differential diagnosis of lymphadenopathy. In *Proceedings of 29th World Small Animal Veterinary Congress 2004*. Rhodes, Greece, pp. 234-245.
- 74 Bouchard, H. (2000). Epitheliotropic lymphoma in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 41(8), 628-630.
- 75 Martineau, M. (2002). Multicentric canine lymphoma in a 12-year-old keeshond: chemotherapy options. *Cancer Veterinary Journal*, 43, 709-711.
- 76 Dobson, J. & Lascelles, B. (2003). *BSAVA Manual of canine and feline oncology*. (2nd ed.). England: British Small Animal Veterinary Association.
- 77 Dobson, J. & Gorman, N. (2008). Canine multicentric lymphoma 1: Clinic-pathological presentation of the disease. *Journal of Small Animal Practice*, 34, 594-598.
- 78 Starrak, G., Beary, C., Page, R., Johnson, J. & Thrall, D. (1997). Correlation between thoracic radiographic changes and remission/survival duration in 270 dogs with lymphosarcoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 38(6), 411-418.
- 79 Tesk, E., van Heerd, P., Rutteman, G., Kurzman, I., Moore, P. & Macewen, G. (1994). Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. *Journal of the American Veterinary of Medical Association*, 205, 1722-1728.
- 80 Ioana, P., Sapcaliu, A., Rădoi, I. & Manolescu, N. (2008). Leucocytes quantitative reactions on malignant tumours progression in dogs, *Veterinary Medicine*, 65(1), 37-41.
- 81 Chun, R. (2009). Lymphoma: Which chemotherapy protocol and why? *Topics in Companion Animal Medicine*, 24(3), 157-162.
- 82 Fan, T. (2007). Hypercalcemia of malignancy: diagnosis and management. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2007*. Florida, Orlando, pp. 792-794.
- 83 Fournel-Fleury, C., Ponce, F., Felman, P., Blavier, A., Bonnefont, C., Chabanne, L., Marchal, T., Cadore, J., Goy-Thollot, I., Ledieu, D., Ghernati, I. & Magnol, J. (2002). Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. *Veterinary Pathology*, 39(1), 92-109.

- 84 Carter, R., Valli, V. & Lumaden, J. (1986). The cytology, histology and prevalence of cell types in canine lymphoma classified according to the National Cancer Institute Working Formulation. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 50, 154-164.
- 85 Fournel-Fleury, C. & Felman, P. (1997). Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: Comparison with human non-Hodking's lymphomas. *Journal of Comparative Pathology*, 117(1), 35-59.
- 86 Jarret, W. & Mackey, L. (1974). Neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues. *Bulletin WHO*, 50, 21-34.
- 87 Jaffe, E., Harris, N., Diebold, J. & Müller-Hermelink, H. (1998). World Health Organization Classification of lymphomas: A work in progress. *Annals of Oncology*, 9(Supplement 5), S25-S30.
- 88 Owen, L. (1980). *TNM Classification of tumors in domestic animals*. Geneva: World Health Organization.
- 89 Valli, V., Vernau, W., De Lorimier, L-P., Graham, P. & Moore, P. (2006). Canine indolent nodular lymphoma. *Veterinary Pathology*, 43, 241-256.
- 90 Ingen-Housz-Oro, S. & Bagot, M. (2009). Cutaneous lymphomas. *La Revue du Praticien*, 59(9), 1207-1215.
- 91 Jeglum, K. (1996). Chemotherapy of canine lymphoma with adjuvant monoclonal antibody 231. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 26, 73-85.
- 92 Parodi, A. (2001). Classification of malignant lymphoma in domestic animals: History and conceptual evolution. *European Journal of Veterinary Pathology*, 7(2), 42-50.
- 93 Moreno, K. & Bracarense, A. (2007). Linfoma canino de células T: aspectos epidemiológicos, clínicos e morfológicos de 38 casos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 44, 103-110.
- 94 Lurie, D., Milner, R.J., Suter, S. & Vernau, W. (2008). Immunophenotypic and cytomorphologic subclassification of T-cell lymphoma in the boxer breed. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 125, 102-110.
- 95 Moore, P., Affolter, V., Graham, P. & Hirt, B. (2009). Canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: an investigation of T-cell receptor immunophenotype, lesion topography and molecular clonality. *Veterinary Dermatology*, 20(5), 569-576.
- 96 Chun, R. (2006). Canine lymphoma: managing without maintenance chemotherapy [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2006*, Orlando, Florida, pp. 764-767.
- 97 Kisseberth, W. (2008). Controversies in diagnosis, staging and treatment of canine lymphoma [Abstract]. In *Proceedings of ACVIM 2003*. Acedido em 28 de Abril, 2010, <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=acvim2003&PID=pr04066&O=VIN>
- 98 Smith, K. (2006). Owner requests check lump: common tumours in private practice [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2005*. Orlando, USA, pp. 108-110.
- 99 Kiupel, M., Teske, E. & Bostock, D. (1999). Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. *Veterinary Pathology*, 36, 292-300.
- 100 Ogilvie, G. (2006). Standards of care (how I treat) canine lymphoma [Abstract]. In *Proceedings of 31st World Small Animal Veterinary Congress 2006*. Prague, Czech Republic, pp. 88-90.
- 101 Chun, R., Garrett, L. & Vail, D. (2007). Cancer chemotherapy. In S. Withrow & D. Vail (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology* (4th ed.) (pp. 163-192). St. Louis: Saunders Elsevier.
- 102 Rosenberg, M., Matus, R. & Patnaik, A. (1991). Prognostic factors in dogs with lymphoma and associated hypercalcemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5, 268-271.
- 103 Brewer, W. (2003). *Clinical approach to canine lymphoma*. Acedido em 12 de Maio, 2010, <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wvc2003&PID=pr0228&O=VIN>
- 104 Milner, R. (2003). Canine lymphoma relapses: What to do next? [Abstract]. In *Proceedings of 28th Annual Congress of the World Small Animal Veterinary Association*. Acedido em 1 de Maio, em 2010, <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wsava2003&PID=pr06673&O=VIN>
- 105 Hahn, K. (2003). Lymphoma: Good COP, bad COP [Abstract]. In *American College of Veterinary Internal Medicine Forum*. Acedido em 1 de Maio, 2010, em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=acvim2002&PID=pr01536&O=VIN>
- 106 Hamilton, T., Cook, J. Jr, Braund, K., Morrison, W. & Metha, J. (1991). Vincristine-induced peripheral neuropathy in a dog. *Journal American Animal Hospital Association*, 198(4), 635-638.
- 107 Lanore, D. & Delprat, C. (2004). *Quimioterapia anticancerígena*. São Paulo: Roca.

- 108 Kristal, O., Rassnick, K., Gliatto, J., Northrup, N., Chretien, J., Morrison, K., Cotter, S. & Moore, A. (2008). Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 18(1), 75-80.
- 109 Cullen, J., Page, R. & Misdorp, W. (2002). An overview of cancer pathogenesis, diagnosis, and management. In D. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals* (4th ed.) (pp. 3-44). Ames: Iowa State.
- 110 Rosenthal, R. & MacEwen, E-G. (1990). Treatment of lymphoma in dogs. *Journal American Veterinary Medical Association*, 196(5), 774-781.
- 111 Vail, D., Chun, R., Thamm, D., Garrett, L., Cooley, A.J. & Obradovich, J. (1998). Efficacy of pyridoxine to ameliorate the cutaneous toxicity associated with doxorubicin containing pegylated (Stealth) liposomes:hoppe a randomized, double-blind clinical trial using a canine model. *Clinical Cancer Research*, 4, 1567-1571.
- 112 Vail, D., Kravis, L, Cooley A., Chun, R. & MacEwen, E. (1997). Preclinical trial of doxorubicin entrapped in sterically stabilized liposomes in dogs with spontaneously arising malignant tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 39(5), 410-416.
- 113 White, S. (1996). Newly introduced drugs in veterinary dermatology [Abstract]. In *Proceedings of the Third World Congress of Veterinary Dermatology*. Edinburgh, Scotland, p. 84.
- 114 Berger, F. (2005). Rescue treatment of canine lymphoma. In *Proceedings of The 30th Congress of the World Small Animal Veterinary Association*, Mexico City, Mexico, pp.125-135.
- 115 Vechten, M., Helfand, S. & Jeglum, K. (2008). Treatment of relapsed canine lymphoma with Doxorubicin and Dacarbazine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4(4), 187-191.
- 116 Hosoya, K., Kisseberth, W., Lord, L., Alvarez, F., Lara-Garcia, A., Kosarek, C., London, C. & Couto, C. (2007). Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1355-1363.
- 117 Flory, A., Rassnick, K., Al-Sarraf, R., Bailey, D., Balkman, C., Kiselow, M. & Autio, K. (2008). Combination of CCNU and DTIC chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 164-171.
- 118 Rodaski, S. & De Nardi, A. (2008). Protocolos quimioterápicos para cães, In S. Rodaski & A. De Nardi, *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos* (pp. 153-169). Editora: Med Vet.
- 119 Williams, L., Rassnick, K., Power, H., Lana, S., Morrison-Collister, K., Hansen, K., Johnson, J. (2006). CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 136-143.
- 120 Moore, A. (2005). Lymphoma in dogs [Abstract]. In *Proceedings of 30th World Small Animal Veterinary Congress 2005*. Acedido em 27 de Maio, 2010, em <http://ivis.org/proceedings/wsava/2005/90.pdf>
- 121 Wollina, U., Graefe, T. & Karte, K. (2000). Treatment of relapsing or recalcitrant cutaneous T-cell lymphoma with pegylated liposomal doxorubicin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 42(1), 40-46.
- 122 Wollina, U., Dummer, R., Brockmeyer, N., Konrad, H., Busch, J., Kaatz, M., Knopf, B., Koch, H. & Hauschild, A. (2003). Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*, 98, 993-1001.
- 123 Moriello, K., MacEwen, G. & Schultz, K. (1993). PEG-L-asparaginase in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma and histiocytic proliferation dermatitis. In P.J. Ihrke, I.S. Mason & S.D. White (Eds.), *Advances in veterinary dermatology* (vol. 2) (pp. 293-299). Oxford: Pergamon Press.
- 124 Kim, E., Hess, S., Richardson, S., Newton, S., Showe, L. Benoit, B., Ubriani, R., Vittorio, C., Junkins-Hopkins, J., Wysocka, M. & Rook, A. (2005). Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(4), 798-812.
- 125 Moldovanu, G., Friedman, M. & Miller, D. (1986). Treatment of canine malignant lymphoma with surgery and chemotherapy. *Journal American Veterinary Medical Association*, 148, 153-156.
- 126 Williams, L., Johnson, J., Hauck, M., Ruslander, D., Price, G. & Thrall, D. (2004). Chemotherapy followed by half-body radiation therapy for canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(5), 703-709.
- 127 Meleo, K. (2003). Rescue protocols for lymphoma [Abstract]. In *Proceedings Western Veterinary Conference 2003*. Acedido em 2 de Junho, 2010, em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wvc2003&PID=pr03229&O=VIN>
- 128 Axiak, S., Carreras, J., Hahn, K., Endicott, M., Parshley, D. & King, G. (2006). Hematologic changes associated with half-body irradiation in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1398-1401.
- 129 Weller, R., Holmberg, C., Theilen, G. & Madewell, B. (1980). Histologic classification as a prognostic criterion for canine lymphosarcoma. *American Journal of Veterinary Research*, 41(8), 1310-1314.

- 130 MacEwen, E., Hayes, A., Mooney, S., Patnaik, A., Kurzman, I. & Hardy, W. (1985). Lemisole as adjuvant to chemotherapy for canine lymphosarcoma. *Journal of Biological Response Modifiers*, 4(4), 427-433.
- 131 Kisseberth, W., Nadella, M., Breen, M., Thomas, R., Duke, S., Murahari, S., Kosarek, C., Vernau, W., Avery, A., Burkhard, M. & Rosol, T. (2007). A novel canine lymphoma cell line: A translational and comparative model for lymphoma research. *Leukemia Research*, 31(12), 1709-1720.
- 132 Ogilvie, G., Ford, R., Vail, D., Walters, L., Salman, M., Babineau, C. & Fettman, M. (1994). Alterations in lipoprotein profiles in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(1), 62-66.
- 133 Ogilvie, G. (2001). Metabolic alterations and nutritional therapy. In S. Withrow & E. MacEwen (Eds.), *Small animal clinical oncology* (3rd ed.) (pp. 169-182). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- 134 Wolfesberger, B., Tonar Zbynek, T., Kirsti, W., Gujjá Arespacohaga, A., Skalicky, M., Walter Ingrid, W., Thalhammer, J. & Egger, G. (2007). Densidade de microvasos em linfonodos normais e linfomas de cães e sua correlação com expressão do factor de crescimento endotelial vascular. *Investigação em Ciências Veterinárias*, 85(1), 56-61.
- 135 Raskin, R. (2006). *Subclassification of lymphomas using surface markers*. Acedido em 30 de Abril, 2010, em <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSA VA 2006&PID=15911&O=Generic>
- 136 Affolter, V., Gross, T. & Moore, P. (2009). Indolent cutaneous T-cell lymphoma presenting as cutaneous lymphocytosis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 20(5), 577-585.
- 137 Day, M. (1995). Immunophenotypic characterization of cutaneous lymphoid neoplasias in the dog and cat. *Journal of Comparative Pathology*, 112(1), 79-96.
- 138 Moore, P., Olivry, T. & Naydant, D. (1994). Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8+ T cells. *American Journal of Pathology*, 144(2), 421-429.
- 139 De Lorimier, L. (2006). Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36(1), 213-228.
- 140 Fontaine, J., Bovens, C., Bettenay, S. & Mueller, R. (2009). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(1), 1-14.
- 141 Wilcock, B. & Yager, J. (1989). The behavior of epidermotropic lymphoma in twenty-five dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 30(9), 754-756.
- 142 Brown, N., Nesbitt, G., Patnaik, A. & MacEwen, E. (1980). Cutaneous lymphosarcoma in the dog: a disease with variable clinical and histologic manifestations. *Journal American Animal Hospital Association*, 16, 565-72.
- 143 Fictum, P., Skoric, M., Segesova, K. & Borska, P. (2009). Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) with formation of nodal and distant metastases in a dog: a case report. *Veterinarni Medicina*, 54(8), 387-392.
- 144 Cardoso, M., Neto, R., Amorim, R. & Fabris, V. (2006). Micose fungóide em um cão. *Veterinária e Zootecnia*, 13(2), 137-143.
- 145 Fontaine, J., Heimann, M. & Day, M. (2010). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Veterinary Dermatology*, 21(3), 267-275.
- 146 Hilier, A. & Griffin, C. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): Incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 147-51.
- 147 Baker, J.L. & Scott, D.W. (1989). Mycosis fungoides in two cats. *Journal American Animal Hospital Association*, 25, 97-101.
- 148 Beale, K. & Bolon, B. (1993). Canine cutaneous lymphosarcoma: Epitheliotropic and non-epitheliotropic, a retrospective study. In P. Ihrke, I. Mason & S. White (Eds.), *Advances in veterinary dermatology* (pp. 273-284). New York: Pergamon Press.
- 149 Pulley, L. & Stannard, A. (1990). Tumors of the skin and soft tissues. In J. Moulton (Ed.), *Tumors in domestic animals* (3th ed.) (pp. 23-87). Berkeley: University of California.
- 150 Santoro, D., Marsella, R. & Hernandez, J. (2007). Investigation on the association between atopic dermatitis and the development of mycosis fungoides in dogs: a retrospective case-control study. *Veterinary Dermatology*, 18(2), 101-106.
- 151 Shadduck, J., Reedy, I., Lawton, G. & Freeman, R. (1978). A canine cutaneous lymphoproliferative disease resembling mycosis fungoides in man. *Veterinary Pathology*, 5, 716-724.
- 152 Bizikova, P., Linder, K., Suter, S., Van Wettre, A. & Olivry, T. (2009). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma with vesiculobullous lesions resembling human bullous mycosis fungoides. *Veterinary Dermatology*, 20(4), 281-288.

- 153 Medlau, L. & Hnilica, K. (2006). Epitheliotropic lymphoma. In L. Medlau & K.A. Hnilica, K.A. (Eds.), *Small animal dermatology: A colour atlas and therapeutic guide* (2nd ed.) (pp. 427-430). Missouri: Saunders Elsevier.
- 154 Ackerman, L. (1984). Oral T-cell-like lymphoma in a dog. *Journal American Animal Hospital Association*, 20, 955-958.
- 155 Donaldson, D. & Day, M. (2000). Epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) presenting as blepharoconjunctivitis in an irish setter. *Journal of Small Animal Practice*, 41(7), 317-320.
- 156 Czash, S., Risse, K. & Baumgärtner, W. (2000). Central nervous system metastasis of a cutaneous epitheliotropic lymphosarcoma in a dog. *Journal of Comparative Pathology*, 123(1), 59-63.
- 157 Gerstner, G. & Lebwahl, M. (2009). *Alopecia mucinosa*. Acedido em 26 de Abril, 2010, em <http://emedicine.medscape.com/article/1070090-overview>
- 158 Gross, T., Ihrke, P., Walder, E. & Affolter, V. (2005). Epitheliotropic lymphoma. In T. Gross, P. Ihrke, E. Walder & V. Affolter (Eds.), *Skin diseases of the dog and cat: Clinical and histopathologic diagnosis* (2nd ed.) (pp. 876-888). Oxford: Blackwell Science.
- 159 Johnson J. & Patterson, J. (1981). Canine epidermotropic lymphoproliferative disease resembling pagetoid reticulosis in man. *Veterinary Pathology*, 18, 487-493.
- 160 Lower, K. (2001). Neoplastic and nonneoplastic tumors. In L. Medleau & K. Hnilica (Eds.), *Small animal dermatology: A color atlas and therapeutic guide* (pp. 285-325). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- 161 Olivry, T., Moore, P., Naydan, D., Danilenko, D. & Affolter, V. (1995). Investigation of epidermotropism in canine mycosis fungoides: expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and beta-2 integrins. *Archives in Dermatology Research*, 287, 186-192.
- 162 Willemze, R., Jaffe, E., Burg, G., Cerroni, L., Berti, E., Swerdlow, S., Ralfkiaer, E., Chimenti, S., Diaz-Perez, J., Duncan, L., Grange, F., Harris, N., Kempf, W., Kerl, H., Kurrer, M., Knobler, R., Pimpinelli, N. (2005). WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 105(10), 3768-3785.
- 163 Latimer, K. & Rakich, P. (1996). Sezary syndrome in a dog. *Comparative Haematology International*, 6(2), 115-119.
- 164 Thrall, M., Macy, D., Snyder, S. & Hall, R. (1981). Cutaneous lymphosarcoma and leukemia in a dog resembling sezary syndrome in a man. *Veterinary Pathology*, 18, 487-493.
- 165 Wellman, M. (1990). The cytologic diagnosis of neoplasia. *Veterinary Clinical of North American Small Animal Practice*, 20, 919-937.
- 166 Hoppe, R., Wood, G. & Abel, E. (1990). Mycosis fungoides and Sezary syndrome: Pathology, staging and treatment. *Current Problems in Cancer*, 14(6), 297-361.
- 167 Chaubert, P., Chaubert, A., Sattler, U., Forster, U., Bormand, V., Suter, M. & Welle, M. (2010). Improved polymerase chain reaction-based method to detect early stage epitheliotropic T-cell lymphoma (mycosis fungoides) in formalin-fixed, paraffin-embedded skin biopsy specimens of the dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 22, 20-29.
- 168 Dillberger, J. & Altman, N. (1986). Focal mucinosis in dogs: seven cases and review of cutaneous mucinosis of man and animals. *Veterinary Pathology*, 23, 132-139.
- 169 Pulley, L. & Stannard, A. (1990). Tumors of the skin and soft tissues. In J. Moulton (Ed.), *Tumors in domestic animals* (3th ed.) (pp. 23-87). Berkeley: University of California.
- 170 Magnol, J.-P., Ghematti, I., Marchal, T., Chabanne, L., Delverdier, A. & Fournel, C. (1996). Données cliniques, morphologiques et immunophénotypiques à partir de 10 observations de lymphome T cutanéomuqueux épidermotrope du chien (analogue au mycosis fungoïde). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 180, 449-462.
- 171 Edward A., Sausville, E., Eddy, J., Makuch, R., Fischmann, A., Schechter, G., Mattheus, M., Glatstein, E., Ihde, D., Kaye, F., Veach, S., Phelps, R. et al. (1988). Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 109, 372-382.
- 172 Ogilvie, G. & Moore, A. (2006). Tumours of the skin and surrounding structures. In G. Ogilvie & A. Moore (Eds.), *Managing the canine cancer patient: A practical guide to compassionate care* (pp. 637-645). London: Veterinary Learning Systems.
- 173 Fontaine, F. & Heimann, M. (2009). Lymphome cutané folliculotrope chez un chien. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 153, 129-133.
- 174 Andrade, M., Costa, J., Oliveira Filho, E., Severo, M., Bessa, A., Aleixo, G., Teixeira, M., Rego, E., Cole, E. & Silva, A. (2008). Parâmetros hematológicos em um canino com linfoma cutâneo submetido à terapêutica antineoplásica. *Medicina Veterinária*, 2(3), 37-41.
- 175 DeBoer, D., Turrel, J. & Moore, P. (1990). Mycosis fungoides in a dog: Demonstration of T-cell specificity and response to radiotherapy. *Journal American Animal Hospital Association*, 26(6), 566-572.

- 176 Dobson, J., Blackwood, L., McInnes, E., Bostock, D., Nicholls, P., Hoather, T., Tom, B. (2001). Prognostic variables canine multicentric lymphosarcoma. *Journal of Small Animal Practice*, 42(8), 377-384.
- 177 Fossum, T. (2007). Surgery of the hemolymphatic system. In T. Fossum (Ed.), *Small animal surgery* (3th ed.) (pp. 617-620). Missouri: Mosby Elsevier.
- 178 Knobler, E. (2004). Current management strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Clinical Dermatology*, 22, 197-208.
- 179 Ettinger, S. (2003). Principles of treatment for canine lymphoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(2), 92-97.
- 180 Apisarnthanarax, N., Talpur, R. & Duvic, M. (2002). Treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *American Journal Clinical Dermatology*, 3(3), 193-215.
- 181 Garret, L., Thamm, D. & Chun, R. (2002). Evaluation of a 6 month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 704-709.
- 182 Iwamoto, K., Bennett, L., Norman A, Villalobos, A. & Hutson, C. (1992). Linoleate produces remission in canine mycosis fungoides. *Cancer Letters*, 64, 17-22.
- 183 Kwochka, K. (1989). Retinoids in dermatology. In R. Kirk (Ed.), *Current veterinary therapy X* (pp. 553-559). Philadelphia: WB Saunders.
- 184 Rassnick, K., Mauldin, G., Al-Sarraf, R., Mauldin, G., Moore, A. & Mooney, S. (2002). MOPP chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs: a retrospective study of 117 cases (1989-2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(5), 576-580.
- 185 Campbell, K. (2006). Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-Cell Lymphoma. *Veterinary Clinics of North America*, 36, 213-228.
- 186 Laube, S. & George, S. (2001). Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *Journal of Dermatology Treatment*, 12, 101-105.
- 187 Ferreira I., Sheila, C., Noeme, S., Gouveia, A., Corrêa, T., Carvalho, I. & Bagnato, V. (2009). Hematoporphyrin-based photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma in cats. *Veterinary Dermatology*, 20(3), 174-178.
- 188 Lucroy, M. (2002). Photodynamic therapy for companion animals with cancer. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 32(3), 693-702.
- 189 La Rue, S. & Gillette, E. (2007). Radiation therapy. In S. Withrow & D. Vail (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology* (4th ed.) (pp.193-209). St. Louis: Saunders Elsevier.
- 190 Souza, C. & Kitchell, B. (2002). The role of retinoids in cancer therapy: a literature review. *Veterinary Cancer Society Newsletter*, 26(4), 6-8.
- 191 Power, H. & Ihrke, P. (1990). Synthetic retinoids in veterinary dermatology. *Veterinary Clinical of North American Small Animal Practice*, 20, 1525-1539.
- 192 Ogilvie, G. (2003). The care of animals with cancer. In J. Dobson & B. Lascelles. *BSAVA Manual of canine and feline oncology* (2nd ed.) (pp.68-72). Gloucester: Blackwell Publishing.
- 193 Rosenkrantz, W., Griffin, C. & Barr, R. (1989). Clinical evaluation of cyclosporine in animal models with cutaneous immune-mediated disease and epitheliotropic lymphoma. *Journal American Animal Hospital Association*, 25(4), 377-384.
- 194 Moore, A., London, C., Wood, C., Cotter, S., L'Heureux, D. & Frimberger, A. (1999). Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 395-398.
- 195 Lara, A., Kisseberth, W. & Couto, C. (2004). Hepatotoxicity associated with lomustine treatment in dogs with cancer [Abstract]. In *Proceedings of the 24th Annual Conference of the Veterinary Cancer Society*. Kansas City, USA, p. 14.
- 196 Morrison-Collister, K., Rassnick, K., Northrup, N., Kristal, O., Chretien, J., Williams, L., Cotter, S. & Moore, A. (2003). A combination chemotherapy protocol with MOPP and CCNU consolidation (tufts VELCAP-SC) for the treatment of canine lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 1(4), 180-190.
- 197 Risbon, R., De Lorimier, L., Skorupski, K., Burgess, K., Bergman, P., Carreras, J., Hahn, K., Leblanc, A., Turek, M., Impellizeri, J., Fred, R., Wojcieszyn, J., Drobotz, K. & Clifford, C. (2008). CCNU (lomustine) for cutaneous epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 46 dogs (1999-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1389-1397.
- 198 Simon, D., Nolte, I., Eberle, N., Abbrederis, N., Killich, M. & Hirschberger, J. (2006). Treatment of dogs with lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 948-954.
- 199 MacDonald, V., Thamm, D., Kurzman, I., Turek, M. & Vail, D. (2005). Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 732-736.

- 200 Lemarié, S. & Eddlestone, S. (1997). Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with dacarbazine in a dog. *Veterinary Dermatology*, 8, 41-46.
- 201 McKeever, P., Grindem, C., Stevens J. & Osborne, C. (1982). Canine cutaneous lymphoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 180(5), 531-536.
- 202 Tsambiras, P., Patel, S., Greene J., Sandin, R. & Vincent, A.(2001). Infectious complications of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Control*, 8(2), 185-188.
- 203 Gomez-de la Fuente, E., Rodriguez-Peralto, J., Ortiz, P., Barrientos, N., Vanaclocha, F. & Iglesias, L. (2000). Oral involvement in mycosis fungoides: Report of two cases and a literature review. *Acta Dermato-Venereologica*, 80(4), 299-301.
- 204 Devulder, J., Lambert, J. & Naeyaert, J. (2001). Gabapentin for pain control in cancer patients' wound dressing care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 22(1), 622-626.
- 205 Allen, G., Dowling, M. & Smith, A. (2005). Antimicrobial and antiparasitic agents in dogs and cats. In G. Allen, M. Dowling & A. Smith (Eds.), *Handbook of veterinary drugs* (3rd ed.) (pp 18-24). USA: Lippincott Williams & Wilkins.