

## Linfoma primário cardíaco associado à leishmaniose visceral em cão - Relato de Caso\*

Tiago da Cunha Peixoto<sup>1+</sup>, Julia Liger de Freitas<sup>2</sup>, Soraya Santos de Farias<sup>3</sup>, Carlos Humberto Vieira Filho<sup>4</sup>, Daniela Farias Laranjeira<sup>5</sup>, Mariana Bezerra Mascarenhas<sup>6</sup>, Vivian de Assunção Nogueira<sup>7</sup> e Stella Maria Barrouin-Melo<sup>5</sup>

**ABSTRACT.** Peixoto T.C., de Freitas J.L., Farias S.S., Vieira Filho C.H., Laranjeira D.F., Mascarenhas M.B., Nogueira V.A. & Barrouin-Melo S.M. [Primary heart lymphoma associated with visceral leishmaniasis in a dog - Case report.] Linfoma primário cardíaco associado à leishmaniose visceral em cão - Relato de Caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária* 38(Supl.1):47-54, 2016. Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110, Brasil. E-mail: tcpeixoto@ufba.br

It describes the clinicopathological and immunohistochemical aspects of a fatal primary heart T-cell lymphoma in a dog presenting visceral leishmaniasis (VL), from an endemic area in the State of Bahia. A female dog, Pitbull, with 2-year-old was seen at internal medicine section Veterinary Hospital (HOSP-MEV) of the Universidade Federal da Bahia, with a history of progressive chronic skin disease with pruritus at variable score. The owner returned six months after the first review reporting the dog had appetite loss, oliguria, weight loss and dyspnea. Indirect ELISA for detection of anti-*Leishmania* antibodies had given positive results and parasitological examination of splenic aspirate evidenced amastigotes of *Leishmania* sp. The dog presented cardiorespiratory failure in HOSPMEV and evolved to death. At macroscopic examination of the heart, it was found epicardium irregular surface due to the presence of multiple areas whitish homogeneous, sometimes protruding located in all four heart compartments. At incision, there were multiple nodules or masses of irregular shape and varying size. Additionally, superficial lymph nodes were moderately increased in size. Histopathological evaluation showed in the heart and diaphragm, atypical proliferation of large or medium-sized lymphoid cells with round or ovoid nuclei, sometimes cleaved, hyperchromatic, sometimes vesicular, with evident nucleoli and scarce amphophilic cytoplasm, arranged in diffuse mantle (solid pattern) or groups of large agglomerates between cardiac muscle fibers. Spleen, lymph nodes and bone marrow evidenced lots of

---

\* Recebido em 17 de março de 2016.

Aceito para publicação em 31 de março de 2016.

<sup>1</sup> Médico-veterinário, DSc. Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias (DEAPAC), Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMVZ), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. \*Autor para correspondência, E-mail: tcpeixoto@ufba.br

<sup>2</sup> Médica-veterinária. Hospital de Medicina Veterinária (HOSPMEV), UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: julia.liger@gmail.com

<sup>3</sup> Médica-veterinária, Residência em Área Profissional de Saúde. Programa de Residência em Patologia Veterinária, HOSPMEV, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: soraya-farias@hotmail.com

<sup>4</sup> Médico-veterinário, MSc. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: chfilho@bol.com.br

<sup>5</sup> Médica-veterinária, DSc. DEAPAC, EMVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mails: danielalaranjeira@yahoo.com.br; barrouin@ufba.br

<sup>6</sup> Médica-veterinária, DSc. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Instituto de Veterinária (IV), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23890-000. E-mail: mm.bezerra@yahoo.com - bolsista Pós-Doc CAPES.

<sup>7</sup> Médica-veterinária, DSc. Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, IV, UFRRJ, BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23890-000. E-mail: vivianmedvet@yahoo.com.br

amastigotes of *Leishmania* sp. within the cytoplasm of macrophages in the interstitium or free. Coexistence between infection with *Leishmania* and cancer has been observed in humans and animals, and a number of epidemiological, experimental and laboratory studies suggest an association between these two entities in human. It is indicative that the dysfunction of the immune system caused by *Leishmania* infection can make organism more susceptible to express an unusual neoplastic disease, as the present report.

**KEY WORDS.** Lymphosarcoma, neoplasm, *Leishmania* sp., immunohistochemistry.

**RESUMO.** Descrevem-se os aspectos clínico-patológicos e imunoistoquímicos de um linfoma de células T primário cardíaco fatal, em um cão portador de leishmaniose visceral (LV), domiciliado em uma área endêmica no Estado da Bahia. Uma cadela da raça Pitbull, com 2 anos de idade, foi atendida no setor de clínica médica do Hospital Veterinário (HOSPMEV) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), com histórico de dermatopatia crônica progressiva com prurido variável. O proprietário retornou seis meses após a primeira revisão, relatando que a cadela apresentava hiporexia, oligúria, emagrecimento e dispneia. O teste de ELISA indireto para pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania* havia dado resultado positivo e o exame parasitológico de aspirado esplênico evidenciado formas amastigotas de *Leishmania* sp. A cadela apresentou parada cardiorrespiratória ainda no ambulatório do HOSPMEV e morreu. Ao exame macroscópico do coração, verificou-se epicárdio com superfície irregular, devido à presença de múltiplas áreas de coloração esbranquiçada homogênea, por vezes, salientes, localizadas em todos os quatro compartimentos cardíacos. Ao corte, observaram-se múltiplos nódulos ou massas de contorno irregular e tamanho variados. Adicionalmente, verificaram-se linfonodos superficiais moderadamente aumentados de tamanho. A avaliação histopatológica evidenciou, no coração e diafragma, proliferação atípica de células linfoides grandes ou médias, com núcleos arredondados ou ovoides, por vezes clivados, hipercromáticos, algo vesicular, com nucléolos evidentes e escasso citoplasma anfófilo, arranjadas sob a forma de manto difuso (padrão sólido) ou em grandes aglomerados entre grupos de fibras musculares cardíacas. No baço, linfonodos e medula óssea, verificaram-se grande quantidade de formas amastigotas de *Leishmania* sp. dentro do citoplasma de macrófagos ou livres no interstício. A coexistência entre infecção por *Leishmania* sp. e neoplasias tem sido verificada em homens e animais e, uma série de estudos, epidemiológicos, experimentais e laboratoriais sugerem a associação entre estas duas entidades no homem. Tudo indica que

a disfunção do sistema imunológico causada pela infecção por *Leishmania* pode torná-lo mais suscetíveis a expressar um quadro patológico neoplásico raro, como o do presente relato.

**PALAVRAS-CHAVE.** Linfossarcoma, neoplasma, *Leishmania* sp., imunoistoquímica.

## INTRODUÇÃO

O linfoma, conhecido também como linfossarcoma, é a neoplasia hematopoiética mais frequente em cães, com prevalência anual estimada entre 13 e 24 casos para cada 100 mil animais (Bäckgren 1965, Dorn et al. 1968, Moulton & Harvey 1990). O tumor é observado mais comumente em cães de raça definida, com idade entre seis e sete anos (North & Banks 2009).

Em geral, a neoplasia origina-se em órgãos linfo-hematopoiéticos sólidos, tais como linfonodo, baço e fígado (Couto 1992). Entretanto, o linfoma pode ocorrer isolado em qualquer órgão não pertencente ao tecido linfoide primário ou secundário e, nesses casos, é denominado extra-nodal (Couto 2001, Vail & Young 2007). Linfomas extra-nodais acometem, principalmente, pele, encéfalo, olho ou medula espinhal (Couto 2001).

Segundo a localização anatômica das lesões neoplásicas, o linfoma é classificado em multicêntrico, mediastínico, alimentar e extra-nodal (Vail & Young 2007). A localização e a distribuição irão determinar o quadro clínico manifestado pelo animal (Neuwald et al. 2014). Dentre as apresentações de linfomas em cães, o multicêntrico é o tipo mais frequentemente diagnosticado, representando cerca de 80% dos casos (Couto 2001, Figuera et al. 2006, Cunha et al. 2011, Filho et al. 2013).

Neoplasias primárias cardíacas são raras em cães, e dentre essas, o hemangiossarcoma é o mais frequentemente diagnosticado (Ferreira et al. 2011, Flores et al. 2012, Mesquita et al. 2012). Relatos de linfoma primário cardíaco em cães são escassos mesmo no conjunto da literatura mundial (Sims et al. 2003) e, no Brasil, apenas recentemente um único caso foi descrito (Anai et al. 2013).

A leishmaniose visceral (LV) é uma metazoo-

nose que acomete humanos, canídeos domésticos e animais silvestres, e tem grande importância na saúde pública (Deane & Deane 1954, Alves et al. 2010). É uma doença de distribuição mundial (Alves et al. 2010), que nas Américas é causada pelo protozoário *Leishmania infantum* (Mauricio et al. 2000). A enfermidade encontra-se amplamente difundida no território brasileiro (Santos et al. 2010) e cerca de 90% dos casos de LV das Américas ocorrem no país, sobretudo, na região Nordeste (90% dos casos), envolvendo principalmente os estados da Bahia, Piauí, Ceará e Maranhão (Funasa 1999). No Brasil, o cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) é considerado reservatório silvestre da doença e a infecção é transmitida para os hospedeiros através da picada de flebotômíneos como *Lutzomyia longipalpis* ou *Lutzomyia cruzi*. Recentemente, demonstrou-se amastigotas de *Leishmania* sp. em lobo-guará (*Chrysocyon brachyurus*) e cachorro-vinagre (*Speothos venaticus*) mantidos *ex situ* (Souza et al. 2010, Almeida et al. 2011, Jusi et al. 2011).

Apenas 11 relatos de leishmaniose canina associada a tumores de diferentes origens histogenéticas foram encontrados, sendo quatro casos de associação com linfomas, três com tumor venéreo transmissível, três com hemangiossarcomas, um com carcinoma epidermóide e um com adenoma adrenocortical (Fogliá Manzillo et al. 2008, Ferro et al. 2013).

Até o presente, não há nenhuma descrição no Brasil de casos fatais de linfoma cardíaco primário em cães, assim como não foram encontradas nas literaturas nacional e internacional quaisquer referências a neoplasias cardíacas associadas à LV.

Este trabalho tem como objetivos descrever os aspectos clínico-patológicos e imunoistoquímicos de um linfoma de células T primário cardíaco fatal, em um cão portador de LV, domiciliado em uma área endêmica no Estado da Bahia.

## HISTÓRICO

Uma cadela da raça Pitbull, com dois anos de idade, domiciliada em uma localidade ao norte da região metropolitana de Salvador, BA, foi atendida no setor de clínica médica do Hospital Veterinário (HOSPMEV) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), com histórico de dermatopatia crônica progressiva com prurido variável. Segundo o proprietário, o animal apresentava descarga óculo-nasal purulenta ocasional, além de episódios de dispnéia e fraqueza.

Ao exame físico, a despeito do bom escore corporal, notaram-se múltiplas lesões ulceradas na pele, mais concentradas nos membros, além de alopecia periocular e no focinho. A cadela apresentava ainda prostração

discreta, bradipneia (oito movimentos respiratórios por minuto), linfadenomegalia sistêmica discreta e conjuntivas congestas. Diante do quadro, foram colhidas amostras de urina e sangue para realização de exames de patologia clínica. Foi solicitada sorologia para diagnóstico de leishmaniose visceral, por se tratar de área endêmica para a doença, bem como punção aspirativa do baço para cultivo visando à pesquisa de formas parasitárias para diagnóstico parasitológico de LV. Foram requisitadas radiografias torácicas e ultrassonografia abdominal. Iniciou-se antibioticoterapia sistêmica com amoxicilina com clavulanato (10 e 2,5 mg/kg, via oral, b.i.d.) e tratamento tópico das lesões cutâneas com xampu à base de peróxido de benzoíla.

Ao retorno, seis dias depois, o animal havia apresentado melhora de todos os sinais ao exame físico. Os resultados dos exames laboratoriais revelaram anemia (VG=32,6%), linfopenia (726/ $\mu$ L) com desvio de neutrófilos à esquerda), hipoalbuminemia (1,6 g/dL) e hiperglobulinemia (6,4 g/dL) e proteinúria intensa (+++). As dosagens séricas de ureia, creatinina, ALT, FA e fósforo encontravam-se dentro dos valores normais de referência. Os exames de imagem requisitados não haviam sido ainda providenciados pelo proprietário. A prescrição inicial foi mantida por mais sete dias e nova consulta marcada para verificação dos demais exames auxiliares e acompanhamento do quadro. O proprietário retornou seis meses após a primeira revisão, relatando que a cadela dessa vez apresentava hiporexia, oligúria, emagrecimento e dispnéia. O teste de ELISA indireto para pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania* havia dado resultado positivo (DO = 1,389; Ponto de Corte = 0,230) e o exame parasitológico de aspirado esplênico evidenciado formas amastigotas de *Leishmania* sp. Os exames de imagem, solicitados desde a primeira consulta, ainda não haviam sido realizados. Ao exame físico, verificaram-se apatia, dispnéia, taquicardia e arritmia severas, linfadenomegalia generalizada, seborreia seca, hiperqueratose dos coxins plantares, onicogrifose, ulcerações nas pinas auriculares, bem como persistência das lesões cutâneas ulceradas e alopecias. A cadela apresentou parada cardiorrespiratória ainda no ambulatório do HOSPMEV e evoluiu para óbito a despeito de diversas tentativas de reanimação. Imediatamente após a morte, o cadáver foi encaminhado ao Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da UFBA para exame necroscópico (Figura 1) para e determinação da *causa mortis*.

Ao exame macroscópico externo do coração, verificou-se epicárdio com superfície irregular, devido à presença de múltiplas áreas (manchas, placas ou nódulos) de coloração esbranquiçada homogênea, por vezes, salientes, localizadas em todos os quatro compartimentos cardíacos (Figura 2). O crescimento neoplásico, contudo, afetava mais notavelmente a região atrioventricular e a base do ventrículo esquerdo. Externamente, o tamanho das massas neoplásicas variou de 9,8 x 4,6 a 1,3 x 0,6 cm (no maior eixo das placas) e 0,4 a 1,0 cm de diâmetro (nódulos). Ao corte, observaram-se múltiplos nódulos ou massas de contorno irregular e tamanho variado, localizados ora apenas no miocárdio, ora com cresci-



Figura 1. Cadela da raça Pitbull com dois anos de idade encaminhada ao Laboratório de Patologia Animal da UFBA, para determinação da *causa mortis*. Notar nos membros posteriores áreas de hipotricose, alopecia, eritema, erosões cutâneas e onicogrífose.

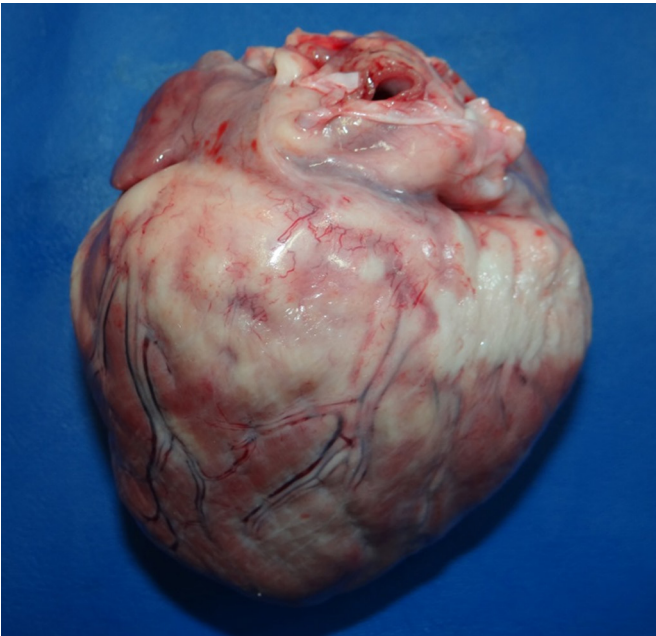


Figura 2. Lesões macroscópicas do linfoma primário cardíaco em cão com leishmaniose visceral. Epicárdio irregular com múltiplas áreas salientes esbranquiçadas envolvendo, sobretudo, a região atrioventricular e a base do ventrículo esquerdo.

mento infiltrativo nítido do epicárdio para o miocárdio ou do endocárdio em direção ao miocárdio e, em algumas áreas, a neoplasia afetava toda a parede do coração (crescimento transmural) (Figura 3), exibia superfície compacta, homogênea de coloração esbranquiçada e consistência macia observou-se ainda, proliferação neo-

plásica envolvendo a valva mitral e o endocárdio atrial e ventricular adjacentes. Na superfície convexa do diafragma havia três nódulos medindo 1,3; 0,9 e 0,7 cm que, ao corte, exibiam características macroscópicas semelhantes às do tumor cardíaco primário.

Adicionalmente, durante o exame necroscópico verificaram-se linfonodos superficiais moderadamente aumentados de tamanho: axilares (2,0 x 3,0 cm), cervicais superficiais (2,5 x 5,0 cm) e inguinais direito (3,5 x 4,5 cm) e esquerdo (3,2 x 4,0 cm) (linfadenomegalia superficial generalizada), ao corte não foram observadas evidências macroscópicas de envolvimento neoplásico e havia manutenção da delimitação córtico-medular. Observaram-se ainda, mucosas pálidas, moderada a acentuada esplenomegalia, moderada hepatomegalia, associada à congestão severa, acentuado edema pulmonar e discreta congestão renal.

Durante a necropsia, fragmentos de diversos órgãos foram coletados e fixados em formol 10% tamponado. Esse material foi processado pela técnica rotineira de inclusão em parafina e corado pela hematoxilina-eosina (HE) no LPV-UFBA. Em adição, fragmentos da neoplasia cardíaca emblocados em parafina foram encaminhados para avaliação imunoistoquímica (IHQ), utilizando os anticorpos anti-CD18, CD3 e CD79a, através do método estreptavidina-biotina-peroxidase na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), para e imunofenotipagem dos linfócitos neoplásicos (identificação de linfócitos do tipo T ou B). Como controle positivo, utilizou-se cortes histológicos de linfonodo normal de cão.

A avaliação histopatológica evidenciou, no coração e diafragma, proliferação atípica de células linfóides grandes ou médias, com núcleos arredondados ou ovoides, por vezes clivados, hiper cromáticos, algo vesiculares, com nucléolos evidentes e escasso citoplasma anfófi-

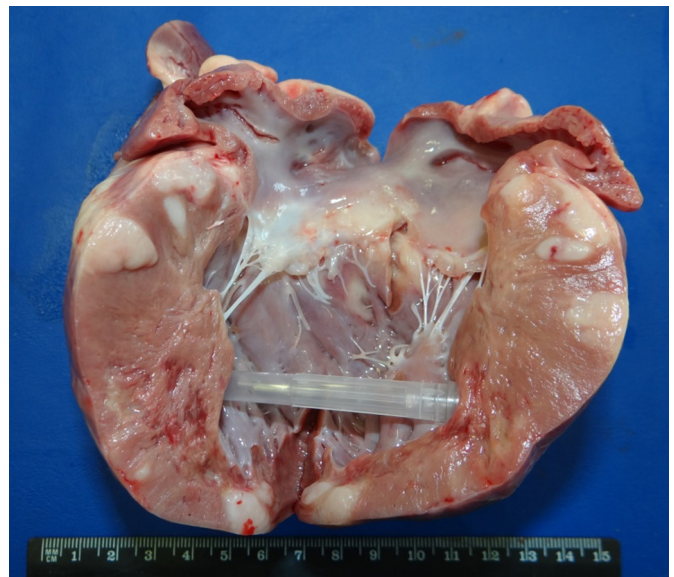


Figura 3. Lesões macroscópicas do linfoma primário cardíaco em cão com leishmaniose visceral. Átrio e ventrículo esquerdos. Notar massas neoplásicas com superfície compacta, homogênea, esbranquiçada com crescimento multifocal infiltrativo para o miocárdio, endocárdio e valva mitral.

lico, arranjas sob a forma de manto difuso (padrão sólido) ou em grandes aglomerados entre grupos de fibras musculares cardíacas (Figura 4). Havia moderada quantidade de corpúsculos linfogranulares, intenso pleomorfismo e frequentes figuras de mitose (acima de 10 por campo em objetiva de 40x, sendo a maioria atípica). Observaram-se ainda, atrofia compressiva, degeneração e necrose hialina de cardiomiócitos. No baço, linfonodos e medula óssea, verificaram-se grande quantidade de formas amastigotas de *Leishmania* sp. dentro do citoplasma de macrófagos ou livres no interstício (Figura 6). Em todos os órgãos e tecidos avaliados (linfonodos, medula óssea, fígado, baço, pulmão, rins, sistema nervoso central, pele, músculo esquelético, ossos longos, estômago, intestinos, adrenal, bexiga, pâncreas e trato reprodutor), com exceção do coração e diafragma, não foram encontradas células neoplásicas.

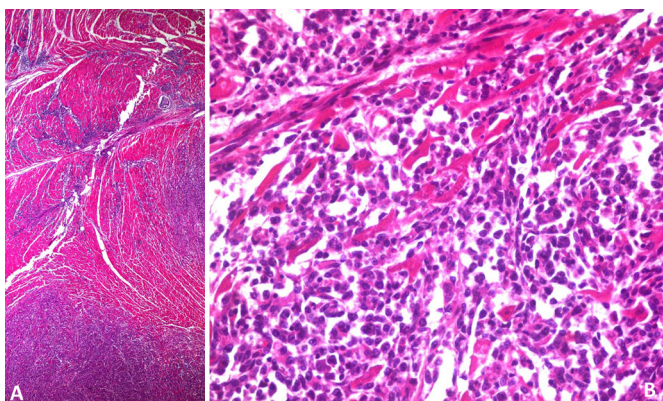


Figura 4. Fotomicrografias do linfoma primário cardíaco em cão com leishmaniose visceral. **A.** Proliferação neoplásica com padrão sólido e, em algumas áreas formando grandes aglomerados entre grupos de cardiomiócitos. HE, Obj. 4X. **B.** Proliferação atípica de células linfoides, com núcleos arredondados, hiper cromáticos e citoplasma escasso. Notar a acentuada compressão, atrofia e necrose hialina dos cardiomiócitos remanescentes. HE, Obj. 40X.

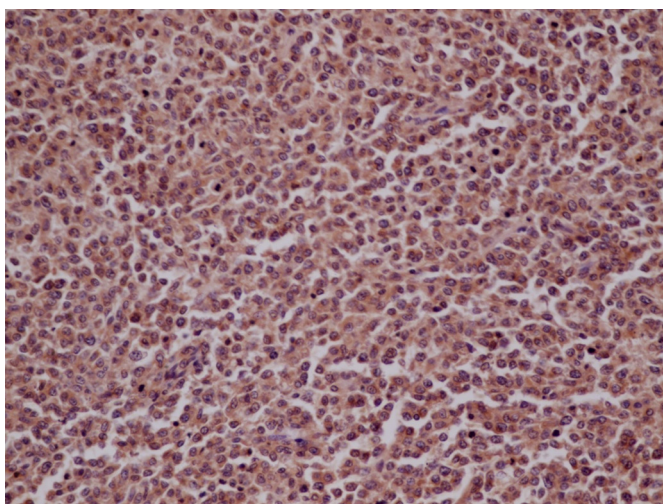


Figura 5. Fotomicrografia do linfoma primário cardíaco em cão com leishmaniose visceral. Células neoplásicas apresentando intensa imunorreatividade citoplasmática ao anticorpo anti-CD3. Obj. 40X.

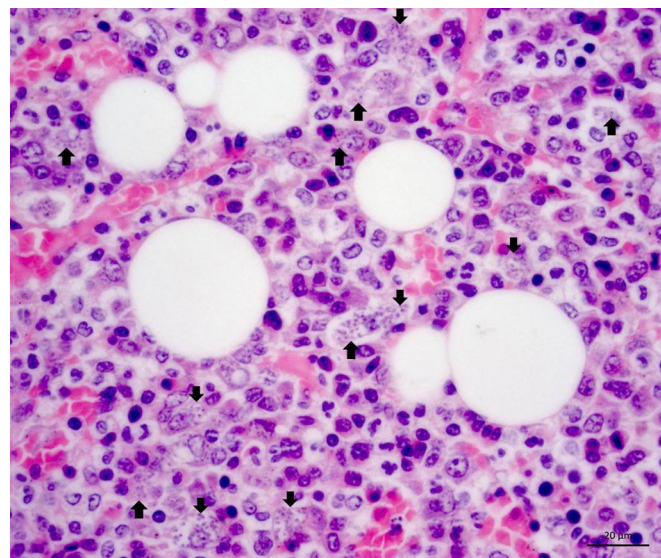


Figura 6. Fotomicrografia da medula óssea do cão com linfoma primário cardíaco e leishmaniose visceral. Notar dezenas de formas amastigotas de *Leishmania* sp. dentro do citoplasma de macrófagos (setas). HE, Obj. 63 X.

O exame imunoistoquímico das lesões neoplásicas observadas no coração e diafragma revelou forte marcação (imunorreatividade) citoplasmática para CD3 das células tumorais e ausência de imunorreatividade (negativas) para CD79a e CD18, o que confirmou o imunofenótipo T das células neoplásicas (Figura 5).

## DISCUSSÃO

O diagnóstico de linfoma de células T primário cardíaco associado à LV canina baseou-se no resultado do exame sorológico, no cultivo de aspirado esplênico, nos achados clinicopatológicos e foi confirmado pelos exames histopatológico e imunoistoquímicos.

Dada a alta prevalência da leishmaniose em áreas endêmicas, assim como de neoplasias em cães no Brasil, à coexistência dessas duas enfermidades pode ser apenas ocasional ou envolver associação de elementos imunopatológicos de uma condição na etiologia da outra. De qualquer forma, poucas publicações têm abordado as implicações fisiopatológicas e práticas da associação entre essas duas doenças em cães.

A coexistência entre infecção por *Leishmania* sp. e neoplasias tem sido verificada em homens (Bielory et al. 2011) e animais (Ferro et al. 2013) e, uma série de estudos, epidemiológicos, experimentais e laboratoriais sugerem a associação entre estas duas entidades no homem (Kopterides et al. 2007). Contudo, a associação entre leishmaniose e tumores hematopoiéticos é raramente descritos (Foglia Manzillo et al. 2008).

Como ressaltaram Foglia Manzillo et al. (2008),

ao descreverem um caso de linfoma extranodal em cão com leishmaniose, os linfócitos T gama-delta podem estar envolvidos na resposta imune do hospedeiro contra *Leishmania* sp. Além disso, a estimulação antigênica prolongada e a imunossupressão crônica, típicas da leishmaniose, podem desempenhar algum papel na etiopatogenia do linfoma de células T. Estudos recentes demonstraram que a *Leishmania* interfere negativamente com a ativação e a função de macrófagos e células dendríticas (Brandonisio et al. 2004). Nessas circunstâncias, a subsequente disfunção imunológica poderia comprometer a eficiência da imunovigilância contra proliferação de clones de células neoplásicas (Kopferides et al. 2007). A participação da *Leishmania* sp. na patogênese da neoplasia cardíaca canina descrita no presente relato, dessa forma, deve ser considerada.

Há, um conjunto de evidências de uma possível relação entre imunomodulação de células T, atribuída a infecções, e o desenvolvimento de linfomas. Além disso, no homem, o linfoma primário cardíaco já foi observado em especial em pacientes imunossuprimidos (Huang & Huang 2010, Valente et al. 2011). A disfunção do sistema imunológico, em humanos portadores de HIV, vem sendo considerada fator predisponente ao desenvolvimento de diversas infecções oportunistas e neoplasias (Paredes et al. 2003). De fato, já se verificou que, em áreas endêmicas, até 10% de pacientes HIV-positivos são coinfectados com *Leishmania* spp. (Boutros et al. 2006). A coexistência de infecção oportunista e neoplasia não é um achado incomum ou inesperado em humanos portadores do vírus, havendo diversas descrições da observação simultânea de *Leishmania* sp. e processo neoplásico, nas mesmas amostras de tecido de pacientes HIV-positivos (Perrin et al. 1995, Gallego et al. 1996, Abajo et al. 1997, Boutros et al. 2006). Traduzindo a condição para o cão, podemos hipotetizar que a disfunção do sistema imunológico causada pela infecção por *Leishmania* (Pinelli et al 1994, Reis et al. 2009) pode torná-lo mais susceptíveis a expressar um quadro patológico neoplásico raro (Kisseberth 2001), como o do presente relato.

Linfomas cardíacos são extremamente raros em cães, havendo apenas um caso reportado na literatura brasileira, em que os autores estabeleceram o diagnóstico com base apenas na avaliação citoscópica da efusão pericárdica e o cão apresentou remissão completa da doença após o tratamento quimioterápico (Anai et al. 2013). Diferentemente, na cadela cujo caso descreve-se, a doença apresentou

curso fatal e a etiologia foi estabelecida por meio de exames necroscópico, histopatológico e imunoistoquímico, o que reforça o caráter inédito do relato.

Em seres humanos, o linfoma cardíaco primário é também muito raro, porém o metastático é mais frequente (Huang & Huang 2010), semelhante ao relatado em veterinária (Kisseberth 2001). No homem, a maioria dos linfomas possui imunofenótipo B (Huang & Huang 2010). Diferentemente, o imunofenótipo diagnosticado no linfoma primário cardíaco do cão do presente relato foi de células T, o que foi semelhante ao caso descrito por Sims et al. (2003).

Em cães, os imunofenótipos B ou T, determinados por exames imunoistoquímicos, consistem em um importante instrumento prognóstico para os linfomas (Ponce et al. 2004), pois permitem estimar o tempo de recidiva do tumor e de sobrevivência animal. Os linfomas de células T, tanto no homem (Gisselbrecht et al. 1998) quanto em cães têm prognóstico desfavorável se comparados às neoplasias de linfócitos B (Teske et al. 1994, Dobson et al. 2001, Ponce et al. 2004), devido aos altos índices de recidiva e mortalidade (Ruslander et al. 1997), além de resposta pobre à quimioterapia (Vail et al. 1997).

Em cães, as manifestações clínicas da leishmaniose podem ser semelhantes àquelas observadas em certas neoplasias, uma vez que ambas são doenças crônicas debilitantes. Tal mimetização pode resultar em dificuldades na determinação do diagnóstico etiológico correto, o que pode ter implicações adversas, sobretudo quanto ao tempo gasto para identificar uma neoplasia grave. No presente caso, a linfadenomegalia generalizada dos linfonodos superficiais, observada durante a necropsia, é uma alteração comum em cães com LV, conseqüente a invasão de células do hospedeiro pela *Leishmania* sp., o que promove uma proliferação linfoplasmocitária (Krauspenhar et al. 2007). Essa alteração macroscópica também consiste no achado clínico mais importante em cães com linfoma multicêntrico (Moulton & Harvey 1990, Figuera et al. 2006). Comumente, a linfadenomegalia pronunciada no cão com linfoma é a principal queixa do proprietário e a motivação da procura pelo atendimento veterinário (Figuera et al. 2006). De fato, no caso aqui descrito, a linfadenomegalia constatada durante o exame físico foi corretamente atribuída à LV, visto que ao exame necroscópico da superfície de corte dos linfonodos, não havia quaisquer sinais de envolvimento neoplásico. A ausência de neoformações nos linfonodos foi confirmada pela avaliação histopatológica, a qual evidenciou

apenas infiltrado linfoistioplasmocitário e formas amastigotas de *Leishmania* sp. Adicionalmente, sabe-se que cães com LV podem apresentar lesões cardíacas causadas pelo parasita, caracterizadas por miocardite multifocal linfoistioplasmocitária associada à necrose e degeneração de cardiomiócitos, o que já foi comprovado por técnicas de imunomarcagem (Soares et al. 2014). No presente caso, todas as lesões cardíacas secundárias (degeneração e necrose hialina) foram atribuídas à atrofia compressiva induzida pela expressiva proliferação neoplásica, visto que não foram evidenciadas formas amastigotas de *Leishmania* sp. no coração.

Embora o linfoma seja o tumor hematopoiético mais frequente em cães, os de desenvolvimento extra-nodais primários são raros (Figuera et al. 2002). O diagnóstico diferencial no presente relato foi realizado com outros tumores cardíacos primários e metastáticos. Outras possíveis origens tumorais foram descartadas pelos exames macro e microscópico minuciosos, com ênfase nos tecidos linfoides, que não apresentaram evidências de proliferação neoplásica, exceto pelos nódulos diafragmáticos, que foram interpretados como focos metastáticos do tumor primário cardíaco. Dessa forma, foi descartada a possibilidade de linfoma multicêntrico, alimentar, mediastínico ou extra-nodal com metástases cardíacas. Enfatizamos que, segundo a literatura, o coração, rim e pele são órgãos acometidos por linfoma multicêntrico em frequências relativamente elevadas (14%, 20,9% e 11,6%, respectivamente) (Figuera et al. 2006). A presente caracterização reforça a importância do conhecimento dos critérios utilizados para classificação correta do linfoma, quanto à localização anatômica em extra-nodal (cardíaco) primário com metástases e multicêntrico com envolvimento do coração.

Recentemente, uma compilação de dados e profunda discussão dos aspectos da associação entre leishmaniose e desordens malignas em seres humanos e estabeleceram para estudo quatro diferentes tipos de associação: 1) leishmaniose mimetizando uma doença maligna, tal como linfoma; 2) ocorrência da leishmaniose dificultando o diagnóstico e o tratamento em pacientes submetidos a quimioterapia para distúrbios malignos; 3) diagnóstico simultâneo de leishmaniose e processo neoplásico na mesma amostra de tecido em pacientes imunossuprimidos e 4) envolvimento direto de *Leishmania* sp. na patogênese de lesões neoplásicas malignas, especialmente, na pele e membranas mucosas. No estudo, os autores concluíram que a leishmaniose pode afetar direta ou indiretamente a apresenta-

ção, o diagnóstico e evolução de várias doenças malignas e que, em áreas endêmicas a leishmaniose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de doenças malignas (Kopterides et al. 2007).

## CONCLUSÃO

Descreve-se pela primeira vez uma neoplasia cardíaca associada à infecção por *Leishmania* sp., bem como um caso raro de linfoma cardíaco primário de células T em cão. Conclui-se que o diagnóstico da comorbidade entre doença neoplásica (linfoma) e doença infecciosa (leishmaniose visceral) pode acontecer em áreas endêmicas. Tal ocorrência pode ser um desafio para o clínico veterinário. De fato, no caso em questão, o diagnóstico de neoplasia cardíaca e a *causa mortis* foram obtidos apenas durante o exame necroscópico. Processos patológicos de naturezas aparentemente diferentes em medicina veterinária podem estar relacionados ou associados, podendo uma enfermidade atuar como um fator predisponente ou determinante de outra, o que requer estudos sobre os possíveis fatores que culminaram com tal desenvolvimento concomitante.

## REFERÊNCIAS

- Abajo P., Buezo G.F., Fraga J., Sanz J. & Dauden E. Leishmaniasis and Kaposi's sarcoma in an HIV-infected patient. *American Journal of Dermatopathology*, 19:101-103, 1997.
- Almeida A.B.P.F., De Paula D.A.J., Colodel E.M., Dutra V., Nakazato L. & Sousa V.R.F. Leishmaniose visceral e hepatite infecciosa em cachorro-vinagre mantido em cativeiro no Brasil: relato de caso, *Ciências Agrárias*, 32:333-338, 2011.
- Alves G.B.B., Pinho F.A., Silva S.M.M.S., Cruz M.S.P. & Costa F.A.L. Alterações cardíacas e pulmonares em cães sintomáticos e assintomáticos infectados naturalmente com *Leishmania (leishmania) chagasi*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 43:310-315, 2010.
- Anai L.A., Jark P.C., Terra E.M., Gava F.N., Marinho F.A., Calazans S.G., Costa M.T. & Santana A.E. Linfoma cardíaco primário em cão. *Semina: Ciências Agrárias*, 34:2375-2380, 2013.
- Bäckgren A.W. Lymphatic leukosis in dogs: an epizootiological, clinical and haematological study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 6:80-85, 1965.
- Bielory B.P., Lari H.B., Mirani N., Kapila R., Fitzhugh V.A. & Turbin R.E. Conjunctival squamous cell carcinoma harboring *Leishmania* amastigotes in a human immunodeficiency virus-positive patient. *Archives of Ophthalmology*, 129:1230-1231, 2011.
- Boutros N., Hawkins D., Nelson M., Lampert I.A. & Naresh K.N. Burkitt lymphoma and leishmaniasis in the same tissue sample in an AIDS patient. *Histopathology*, 48:880-881, 2006.
- Brandonisio O., Spinella R. & Pepe M. Dendritic cells in *Leishmania* infection. *Microbes and Infection*, 6:1402-1409, 2004.
- Couto C.G. Moléstias dos linfonodos e baço, p.2328-2348. In: Ettinger S.J. (Ed.), *Tratado de medicina interna veterinária*. 3ª ed. Manole, São Paulo, 1992.
- Couto C.G. Linfoma no cão e no gato, p.882-889. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds), *Medicina interna de pequenos animais*. 2ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2001.
- Cunha F.M., Silveira L.M.G., Xavier J.G., Allegretti L. & Bovino E.E. Linfoma multicêntrico em *Canis familiaris* (cão doméstico): estudo retrospectivo de 60 casos, entre agosto de 2009 e dezembro de

- 2010, no Município de São Paulo-SP. *Journal of the Health Sciences Institute*, 29:209-301, 2011.
- Deane L.M. & Deane M.P. Encontro de leishmanias nas vísceras e na pele de uma raposa em zona endêmica de calazar, nos arredores de Sobral. *Hospital*, 45:419-421, 1954.
- Dobson J.M., Blackwood L.B., McInnes E.F., Bostock D.E., Nicholls P., Hoather T.M. & Tom B.D. Prognostic variables in canine multicentric lymphosarcoma. *Journal of Small Animal Practice*, 42:377-384, 2001.
- Dorn C.R., Taylor D.O., Schneider R., Hibbard H.H. & Klauber M.R. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *Journal of the National Cancer Institute*, 40:307-318, 1968.
- Ferreira A.R.A., Oriá A.P., Moreira E.L.T., Silveira C.P.B., Marinho T.C.M.S., Vieira Filho C.H.C., Burguer C.P. & Costa Neto J.M. Hemangiossarcoma cardíaco em cão: relato de caso. *Medicina Veterinária*, 5:17-25, 2011.
- Ferro S., Palmieri C., Cavicchioli L., De Zan G., Aresu L. & Benali S.L. *Leishmania* amastigotes in neoplastic cells of 3 nonhistiocytic canine tumors. *Veterinary Pathology*, 50:749-752, 2013.
- Figuera R.A., Souza T.M., Rodrigues A. & Barros C.S.L. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. *Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 4:139-146, 2006.
- Filho C.H.C.V., Silva A.A., Laranjeira D.L., Peixoto T.C., Lima A.E.S., Costa S.Z.R. & Moreira E.L.T. Linfoma multicêntrico de células-T em um Chow-Chow - relato de caso. *Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 11:76-637, 2013.
- Flores M.M., Panziera W., Kommers G.D., Irigoyen L.F., Barros C.S. & Figuera R.A. Epidemiological and pathological aspects of hemangiosarcoma in dogs: 40 cases (1965-2012). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 32:1319-1328, 2012.
- Foglia Manzillo V., Pagano A., Guglielmino R., Gradoni L., Restucci B. & Oliva G. Extranodal gammadelta-T-cell lymphoma in a dog with leishmaniasis. *Veterinary Clinical Pathology*, 37:298-301, 2008.
- FUNASA. Fundação Nacional de Saúde, Boletim Epidemiológico. *Evolução temporal das doenças de notificação compulsória no Brasil de 1980 a 1998*. Ministério da Saúde, Brasília, 1999. 48p.
- Gallejo M.A., Aguilar A., Plaza S., Gomez J.M., Burgos F., Agud J.L., Marco J. & Garcia C. Kaposi's sarcoma with an intense parasitization by *Leishmania*. *Cutis*, 57:103-105, 1996.
- Gisselbrecht C., Gaulard P., Lepage E., Coiffier B., Briere J., Haioun C., Cazals-Haten D., Bosly A., Xerri L., Tilly H., Berger F., Bouhabdallah R. & Diebold J. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*, 92:76-82, 1998.
- Huang H.N. & Huang S.H. Primary cardiac lymphoma: A case report and literature review. *Clinical Molecular Medicine*, 2:16-19, 2010.
- Jusi M.M.G., Starke-Buzetti W.A., Oliveira T.M.F.S., Tenório M.S., Sousa L.O. & Machado R.Z. Molecular and serological detection of *Leishmania* spp. in captive wild animals from Ilha Solteira, SP, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 20:219-222, 2011.
- Kisseberth W.C. Neoplasia of the heart, p.661-667. In: Withrow S.J. & Macewen E.G., *Small Animal Clinical Oncology*. W.B. Saunders, Philadelphia, 2001.
- Kopterides P., Mourtzoukou E.G., Skopelitis E., Tsavaris N. & Falagas M.E. Aspects of the association between leishmaniasis and malignant disorders. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 101:1181-1189, 2007.
- Krauspenhar C., Beck C., Sperotto V., Silva A.A., Bastos R. & Rodrigues L. Leishmaniose visceral em um canino de Cruz Alta, Rio Grande do Sul, Brasil. *Ciência Rural*, 37:907-910, 2007.
- Mauricio I.L., Stothard J.R. & Miles M.A. The strange case of *Leishmania chagasi*. *Parasitology Today*, 16:188-189, 2000.
- Mesquita L.P., Abreu C.C., Nogueira C.I., Wouters A.T.B., Wouters F., Júnior P.S.B., Muzzi R.T.B. & Varaschin M.S. Prevalência e aspectos anatomopatológicos das neoplasias primárias do coração, de tecidos da base do coração e metastáticas, em cães do Sul de Minas Gerais (1994-2009). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 32:1155-1163, 2012.
- Moulton J.E. & Harvey J.W. Tumors of the lymphoid and hematopoietic tissues, p. 231-307. In: Moulton J.E., *Tumors in domestic animals*. 3rd ed. University of California, Los Angeles, 1990.
- Neuwald E.B., Teixeira L.V., Conrado F.O., Da Silva M.O., Hlavac N.R. & González F.H. Epidemiological, clinical and immunohistochemical aspects of canine lymphoma in the region of Porto Alegre, Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34:349-354, 2014.
- North S. & Banks T. *Small Animal Oncology*. 1st ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009. 304p.
- Paredes R., Munoz J., Diaz I., Domingo P., Gurgui M. & Clotet B. Leishmaniasis in HIV infection. *Journal of Postgraduate Medicine*, 49:39-49, 2003.
- Perrin C., Taillan B., Hofman P., Mondain V., Lefichoux Y. & Michiels J.F. Atypical cutaneous histological features of visceral leishmaniasis in acquired immunodeficiency syndrome. *American Journal of Dermatopathology*, 17:145-150, 1995.
- Pinelli E., Killick-Kendrick R., Wagenaar J., Benadina W., Del Real G. & Ruitenberg J. Cellular and humoral immune responses in dogs experimentally and naturally infected with *Leishmania infantum*. *Infectious Immunology*, 62:229-235, 1994.
- Ponce F., Magnol J.P., Ledieu D., Marchal T., Ledieu D., Turinelli V., Chalvet-Monfray K. & Fournel-Fleury C. Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *Veterinary Journal*, 167:158-166, 2004.
- Reis A.B., Martins-Filho O.A., Teixeira-Carvalho A., Giunchetti R.C., Carneiro C.M., Mayrink W., Tafuri W.L. & Corrêa-Oliveira R. Systemic and compartmentalized immune response in canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 128:87-95, 2009.
- Ruslander D.A., Gebhard D.H., Tompkins M.B., Grindem C.B. & Page R.L. Immunophenotypic characterization of canine lymphoproliferative disorders. *In Vivo*, 11:169-172, 1997.
- Santos J.M.L., Dantas-Torres F., Mattos M.R.F., Lino F.R.L., Andrade L.S.S., Souza R.C.A., Brito F.L.C., Brito M.E.F., Brandão-Filho S.R. & Simões-Mattos L. Prevalence of anti-*Leishmania* spp. antibodies in dogs from garanhuns, in the middle scrub zone (agreste) of Pernambuco. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43:41-45, 2010.
- Sims C.S., Tobias A.H., Hayden D.W., Fine D.M., Borjesson D.L. & Aird B. Pericardial Effusion Due to Primary Cardiac Lymphosarcoma in a Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17:923-927, 2003.
- Soares N.P., Medeiros A.A., Castro I.P., Wilson T.M., Guimarães E.C. & Moreira T.A. Imunohistoquímica em miocárdio de cães naturalmente infectados por *Leishmania chagasi*. *Acta Scientiae Veterinariae*, 42:1248, 2014.
- Souza N.P., Almeida A.B.P.F., Freitas T.P.T., Paz R.C.R., Dutra V., Nakazato L. & Sousa V.R. *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* em canídeos silvestres mantidos em cativeiro, no Estado de Mato Grosso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43:333-335, 2010.
- Teske E., Wisman P., Moore P.F. & Van Heerde P. Histologic classification and immunophenotyping of canine non-Hodgkin's lymphomas: unexpected high frequency of T cell lymphomas with B cell morphology. *Experimental Hematology*, 22:1179-1187, 1994.
- Vail D.M., Kravis W.C., Ogilvie G.K. & Volk, L.M. Application of Rapid CD3 Immunophenotype Analysis and Argpyrophilic Nuclear Organizer Region (AgNOR) Frequency to Fine Needle Aspirate Specimens From Dogs With Lymphoma. *Veterinary Clinical Pathology*, 26:66-70, 1997.
- Vail D.M. & Young K.M. Canine lymphoma and lymphoid leukemia, p.699-733. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (Eds), *Withrow & MacEwen's, Small Animal Clinical Oncology*. Saunders Elsevier, Missouri, 2007.
- Valente B.T., Soares R.M., Sousa L., Ferreira F., Lopes J.P., Toste A., Hamad H., Branco L. & Ferrreira R.C. Linfoma cardíaco primitivo em doente imunocomprometido. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 30:685-687, 2011.