

@fgrandi83
@vetschoolsp



Classificação dos linfomas não-Hodgkin símeles em cães e gatos

Fabrizio Grandi
M.V. Patologista
Diretor Científico Associação Brasileira de Patologia Veterinária, 2020-2021 (ABPV)
Mestre e Doutor em Patologia
Professor e coordenador VetSchool São Paulo
www.patologiadgrandi.com.br

Fabrizio Grandi

Literatura



Fabrizio Grandi

Fabrizio Grandi

Literatura

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	18	Linfite e espirote eosinofílica.....	78
CAPÍTULO 2 - TÉCNICAS DE COLETA E PROCESSAMENTO DE AMOSTRAS, INDICAÇÕES E LIMITAÇÕES DA CITOLOGIA DOS ÓRGÃOS LINFÓIDES	21	Tímicos.....	79
Técnicas de coleta.....	23	CAPÍTULO 6 - LINFOMAS	81
Indicações, limitações e complicações.....	27	Linfomas nodais e espirotos.....	91
Linfonodais.....	27	Linfoma linfoplásmico (LLT e LLB).....	91
Baço.....	33	Linfoma de zona T (LZT).....	92
Tímico.....	37	Linfoma centro-follicular (LFC).....	94
CAPÍTULO 3 - HISTOLOGIA E CITOLOGIA COMPARADAS	39	Linfoma da zona marginal (LZM).....	95
Linfonodos.....	41	Linfoma de células do manto (LDM).....	96
Composição celular normal.....	44	Linfoma difuso de grandes células B (DLGCB).....	96
Baço.....	48	Linfoma de grandes células B rico em células T.....	100
Componentes celulares normais.....	49	Linfoma de grandes células B do medastino.....	100
Tímico.....	51	Linfoma linfoplásmico (LLP).....	102
Composição citológica normal.....	52	Linfoma pró-linfocítico (L ou T).....	102
Anáfases citológicas.....	53	Linfoma linfoplasmocítico (LLP).....	102
CAPÍTULO 4 - PROCESSOS HIPERPLÁSICOS TÍPICOS, ATÍPICOS E DEPOSICIONAIS	55	Linfoma de células T atípico de alto grau com diferenciação plasmocitoides e inóculo.....	102
Hiperplasia foliolar.....	57	citoplasmáticas atípicas.....	102
Hiperplasia paracortical nodal.....	58	Linfoma de células T perifericas, tipo não especificado (PCL-NOD).....	103
Hiperplasia nodular espirotica.....	60	Linfomas cutâneos.....	105
Hiperplasia nodular complexa.....	62	Linfomas espirotocíticos.....	106
Pneus sistêmicos.....	63	Linfomas não espirotocíticos.....	110
Metástase.....	65	Linfomas gastrointestinais.....	115
Hiperplasia atípica.....	67	Linfomas Sinusoides e Neofringicos.....	127
Amiotose espirotica.....	69	Linfomas pulmonares.....	130
Hematopoiese escazomedular, metaplasia mielóide e hiperplasia nodular hematopoética.....	70	Estuões linfomatosos e linfomas medastinais.....	132
CAPÍTULO 5 - LINFADENITES E TIMOMAS	71	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	137
Linfadenite e espirote.....	75	Almeida T.....	155
Linfadenite e espirote granulomatosa ou histiocítica.....	76		

Empezando por el principio

Linfomas Hodgkin y No Hodgkin

Fabrizio Grandi

EVOLUÇÃO DOS SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO

- GALL & MALLORY (1942)
- RAPPAPORT (1966)
- NCI – WORKING FORMULATION FOR CLINICAL USAGE – NON-HODGKIN’S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT (1982) – EUA
- KIEL E KIEL ATUALIZADA
- REAL (1994)
- WHO/REAL

- GALL & MALLORY (1942)
- MORFOLOGIA CELULAR
- BLOOM (1945) – APLICAÇÃO NOS LINFOMAS CANINOS

Table 1
Gall and Mallory classification

- Stem cell lymphoma
- Clasmotocytic (*monocytic*) lymphoma
- Lymphoblastic lymphoma
- Lymphocytic lymphoma
- Hodgkin's lymphoma
- Hodgkin's sarcoma
- Follicular lymphoma

Fabrizio Grandi

- RAPPAPORT (1966)
 - MORFOLOGIA CELULAR + ARQUITETURA
 - MUITO UTILIZADO EM CÃES E GATOS
 - 1º CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES LINFÓIDES EM ANIMAIS (OMS)
 - ANIMAIS: LINFOMAS DIFUSOS X FOLICULARES; VALOR PROGNÓSTICO BAIXO

Fabrizio Grandi

- LENNERT *ET AL.* (1974)
 - CLASSIFICAÇÃO DE KIEL
 - MODELO EUROPEU



Fabrizio Grandi

Classificação de Kiel

- BASES
 - OS LINFOMAS SÃO A CONTRAPARTE MALIGNA DAS CÉLULAS ENCONTRADAS NORMALMENTE NOS ÓRGÃOS LINFÓIDES (EX. CENTROBLASTO).

Fabrizio Grandi

Classificação de Kiel

- DOIS GRUPOS DIAGNÓSTICOS/PROGNÓSTICOS
 - BAIXO GRAU ("CÍTICO" OU "CITÓIDE")
 - ALTO GRAU ("BLÁSTICO")

Fabrizio Grandi

- CLASSIFICAÇÃO DE KIEL ATUALIZADA (1988, 1990)
 - INTRODUZ A IMUNOFENOTIPAGEM
 - LINFOMAS B E T
 - MUDANÇA NA CLASSIFICAÇÃO: MORFOLOGIA DE B > IMUNOFENOTIPO T.

Fabrizio Grandi

- *WORKING FORMULATION OF NHL FOR CLINICAL USAGE* (1980) - USA
 - CONSÓRCIO INTERNACIONAL COORDENADO PELO NCI
 - 3 GRAUS

Fabrizio Grandi

- REVISED EUROPEAN AMERICAN LYMPHOMA CLASSIFICATION (REAL) (1994)
 - MORFOLOGIA (HISTOLOGIA) + IMUNOFENÓTIPO + GENÓTIPO+ SINAIS CLÍNICOS
 - ENTIDADES CLÍNICO-PATOLÓGICAS COM MAIOR VALOR PROGNÓSTICO

Fabrizio Grandi

- OMS/WHO (ATUAL, 2001)
 - BASE REAL
 - ALTO ÍNDICE DE CONCORDÂNCIA INTER-OBSERVADOR (VALLI, 2002)

Fabrizio Grandi

Box 7.1 Summary of the Revised European–American Lymphoma (REAL) classification of lymphoid neoplasms adopted by the World Health Organization as applied for use in animals

B-cell neoplasms

Precursor B-cell neoplasms
Lymphoblastic leukemia/lymphoma
Mature (peripheral) B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytic lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Mantle cell lymphoma (MCL)
Follicular lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)^a
Subtypes: T-cell-rich large B-cell; primary mediastinal (thymic)
Angiocentric B-cell lymphoma (lymphomatoid granulomatous)
Marginal zone lymphoma (MZL)^b
Nodal, splenic, extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type (MALT)
Burkitt's lymphoma/Burkitt's cell leukemia
Provisional entity: high-grade B-cell lymphoma Burkitt's-like
Plasma cell myeloma
Plasmacytoma

Fabrizio Grandi

T-cell and putative NK-cell neoplasms

Precursor T-cell neoplasm
Lymphoblastic lymphoma (LBL)/leukemia
Mature (peripheral) T-cell and NK-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small cell lymphoma (SLL)
Prolymphocytic leukemia
Large granular lymphocytic (LGL) leukemia/lymphoma
T-zone lymphoma (TZL), nodal^a
Intestinal T-cell lymphoma (enteropathy associated)
Hepatosplenic γδ T-cell lymphoma
Mycosis fungoides/Sézary syndrome
Intravascular lymphoma (angiocentric)
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Aggressive natural killer (NK)-cell leukemia/lymphoma
Adult T-cell lymphoma/leukemia
Anaplastic large cell lymphoma; cutaneous and systemic
Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS)^{ab}

Fabrizio Grandi

^a These five tumors account for approximately 80% of canine lymphomas.
^b Peripheral T-cell lymphomas not otherwise specified (PTNOS) are those that are not presently specified to a specific subtype.
T-zone lymphoma is not part of the WHO classification for humans but it is listed here because it is one of the more common lymphomas in dogs. The most common feline lymphomas are enteric, large B-cell (includes T-cell-rich large B-cell lymphoma (TCRLBCL)), nasal, mediastinal, and Burkitt's in some studies. The most common equine lymphomas are TCRLBCL cutaneous, large B-cell, and enteric.

Como classificar os linfomas na citologia?

J. Comp. Path. 1997; 102, 13-18

Cytological and Immunological Classification of Canine Malignant Lymphomas: Comparison with Human Non-Hodgkin's Lymphomas

C. Fournel-Fleury, J. P. Magnol, P. Beicaire, T. Marchal, L. Chabanon, A. Delverdier*, F. A. Brynes* and F. Felman*
Laboratoire d'Histologie-Cytologie Immunohistochimie, Ecole Nationale de Vétérinaires, 63122 Saint-Genès (France), *Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Institut Pasteur, 67082 Strasbourg (France), and †Laboratoire d'Histologie, Université de Clermont, 63000 Clermont-Ferrand, France

Overview

A Morphological Study of 608 Cases of Canine Malignant Lymphoma in France With a Focus on Comparative Similarities Between Canine and Human Lymphoma Morphology

F. Pomeroy*, T. Marchal*, J. P. Magnol*, Y. Tournelle*, D. Ledoux*, C. Bonenfant*, M. Pautin*, M. L. Delgoussier*, and C. Fournel-Fleury*

The Cytology, Histology and Prevalence of Cell Types in Canine Lymphoma Classified According to the National Cancer Institute Working Formulation

R.F. Carter, V.E.O. Valli and J.H. Lamdin*

Fabrizio Grandi

FULL PAPER Internal Medicine

Cytomorphological and Immunological Classification of Feline Lymphomas: Clinicopathological Features of 76 Cases

Junko CHINO¹, Yasuhito FUJINO^{2*}, Tetsuya KOBAYASHI³, Kazuhiko KARIYA⁴, Yoko GOTO-KOSHINO⁵, Keichi OHNO⁶, Hiroyuki NAKAYAMA⁶ and Hajime TSUJIMOTO³

- KIEL ADAPTADA POR FOURNEL-FLEURY ET AL., 1994, 1997
- DETERMINAR POPULAÇÃO MISTA X HOMOGENEA
- ANÁLISE MORFOLÓGICA DA POPULAÇÃO DE LINFÓCITOS (PEQUENOS, INTERMEDIÁRIOS OU GRANDES)
- ESTIMAR O ÍNDICE MITÓTICO (EM 5 CAMPOS DE 400-500X)

Fabrizio Grandi

Análise morfológica

- TAMANHO DO LINFÓCITO (*CUT-OFF* = 2 ERITRÓCITOS)
- PADRÃO CROMATÍNICO
- NÚMERO E LOCALIZAÇÃO NUCLEOLAR
- CARACTERÍSTICAS CITOPLASMÁTICAS
 - CENTROBLASTOS, IMUNOBLASTOS, LINFOPLASMOCÍTICOS, PLASMABLÁSTICOS; *MIRROR HAND*; GRANULARES

Fabrizio Grandi

Índice mitótico

- ESTIMAR EM 5 CAMPOS DE 500X (FOURNEL-FLEURY *ET AL* 1994, 1997)
 - BAIXO: 0-1 MITOSES
 - MODERADO: 2-4 MITOSES
 - ALTO: ≥ 5 MITOSES

Fabrizio Grandi

Definição do grau

- ALTO GRAU
 - IM ALTO OU INTERMEDIÁRIO + CÉLULAS MÉDIAS OU GRANDES
- BAIXO GRAU
 - BAIXO IM + CÉLULAS PEQUENAS
- VARIAÇÕES
 - LINFOMA LINFOBLÁSTICO

Fabrizio Grandi

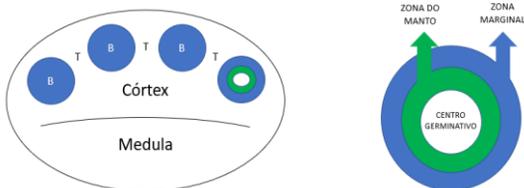
Nomenclatura em língua portuguesa

Zerbini, MCN e col. Classificação dos tumores hematopoiéticos e linfóides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa, 4ª edição. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2011.

Fabrizio Grandi

Neoplasias de células linfóides B maduras

Linfoma de Zona Marginal



Fabrizio Grandi

- Linfoma da zona marginal (LZM)
- Origem: linfócitos B pós-germinativos de memória
- Representantes
 - LZM esplênica
 - LZM nodal
 - LZM extra-nodal do tecido linfóide associado as mucosas (*MALT*)

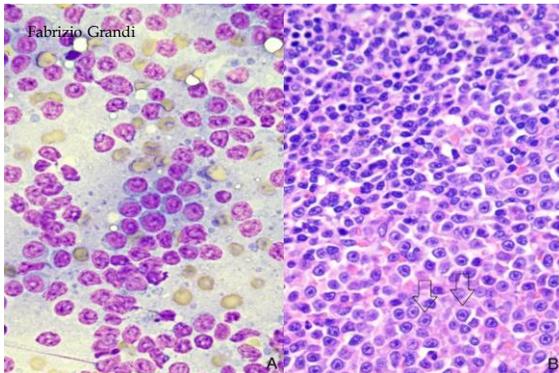
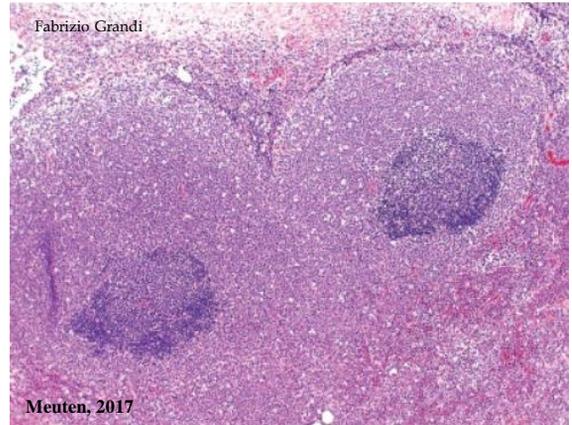
OMS	Kiel Adaptada
LZM	Linfoma de células médias macronucleoladas

Fabrizio Grandi

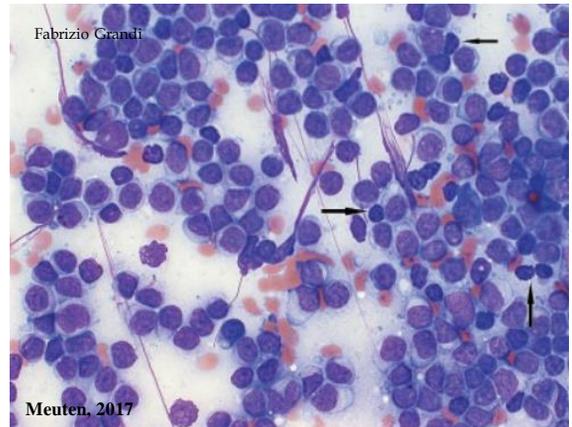
• Epidemiologia e apresentação clínica

- Cães e gatos adultos
- Raças grandes
- 5-15% dos linfomas em cães
- Comum no baço e linfonodos
- LZMn (nodal): 9 anos
 - Um linfonodo aumentado (móvel)
 - >1 linfonodo
- LZMe (esplênico): 11 anos
 - Tumor focal ou multifocal
 - Progressão: linfonodos hilares e mesentéricos
- LZMn>e: esplenomegalia difusa ou padrão nodular disseminado

Fabrizio Grandi



Grandi & Barra. Citopatologia dos Linfomas em Cães e Gatos. VetSchool, 2019.



Diferenciação entre LZM e o LDGCB.

	LZM (fases não tardias)	LDGCB-IB
Índice mitótico	Baixo	Alto
Macrófagos com corpos tingíveis	Ausentes	Presentes
Tamanho celular	Intermediárias	Grandes
Populações celulares	Predomínio de células médias macronucleoladas	Predomínio de imunoblastos

Fabrizio Grandi

• Outros órgãos

- MALT
 - Terceira pálpebra
 - Glândula salivar
 - Tonsila
 - Esplenose mesentérica

Fabrizio Grandi

- **Comportamento biológico**
- Sangue periférico e infiltração medular

Fabrizio Grandi



Prognostic significance of peripheral blood and bone marrow infiltration in newly-diagnosed canine nodal marginal zone lymphoma

Laura Marconato^{1,2}, Stefano Comazzi³, Luca Aresu⁴, Fulvio Riondato⁴, Damiano Stefanello⁵, Roberta Ferrari⁶, Valeria Martini⁶

¹Canine Oncologic International, Via San Giacomo 2, 4-40122, Sesto Marengo, Italy; ²Department of Veterinary Medicine, University of Milan, Via Cesare 10, 20133, Milan, Italy; ³Department of Veterinary Science, University of Turin, Largo F. Testi 2, 10125, Grugliasco, Turin, Italy

Conclusions

The detection of PB and BM involvement in most dogs with nMZL confirms the need for PB and BM flow cytometric evaluation as an integral part of staging work-up also in these patients. We found that PB infiltration $\geq 30\%$ and BM infiltration $\geq 20\%$ in dogs with nMZL are independent negative prognostic factors. More specifically, in dogs with PB infiltration $< 30\%$, BM evaluation stratifies dogs into 3 prognostic groups: those with a poor (infiltration $\geq 20\%$), intermediate (infiltration 1–20%) and better (infiltration $< 1\%$) prognosis.

- **Comportamento biológico**
- LZMn: estágios precoce, intermedirio e tardio

Received: 27 February 2017 | Revised: 30 October 2017 | Accepted: 1 November 2017
DOI: 10.1111/ivv.12374

ORIGINAL ARTICLE

WILEY *Veterinary and Comparative Oncology*

Canine nodal marginal zone lymphoma: Descriptive insight into the biological behaviour

M. Cozzi¹ | L. Marconato² | V. Martini³ | L. Aresu⁴ | F. Riondato⁴ | F. Rossi² | D. Stefanello⁵ | S. Comazzi⁶

Fabrizio Grandi

- **Comportamento biológico**
- LZMn: estágios precoce, intermedirio e tardio

Fabrizio Grandi

Canine nodal marginal zone lymphoma (nMZL) is classified as an indolent lymphoma. Such lymphomas are typified by low mitotic rate and slow clinical progression. While the clinical behaviour of canine splenic MZL has been described, characterized by an indolent course and a good prognosis following splenectomy, there are no studies specifically describing nMZL. The aim of this study was to describe the clinical features of and outcome for canine nMZL. Dogs with histologically confirmed nMZL undergoing a complete staging work-up (including blood analysis, flow cytometry [FC] on lymph node [LN], peripheral blood and bone marrow, imaging, histology and immunohistochemistry on a surgically removed peripheral LN) were retrospectively enrolled. Treatment consisted of chemotherapy or chemo-immunotherapy. Endpoints were response rate (RR), time to progression (TTP) and lymphoma-specific survival (LSS). A total of 35 cases were enrolled. At diagnosis, all dogs showed generalized lymphadenopathy. One-third was systemically unwell. All dogs had stage V disease; one-third also had extranodal involvement. The LN population was mainly composed of medium-sized CD21+ cells with scant resident normal lymphocytes. Histology revealed diffuse LN involvement, referring to "late-stage" MZL. Median TTP and LSS were 149 and 259 days, respectively. Increased LDH activity and substage b were significantly associated with a shorter LSS. **Dogs with nMZL may show generalized lymphadenopathy and an advanced disease stage. Overall, the outcome is poor, despite the "indolent" designation. The best treatment option still needs to be defined.**

- **Comportamento biológico**
- Transformao em LDGC-B (hipottico)
- LZMn tardio
- Predomínio de linfócitos intermediários macronucleolados
- Aumento de centroblastos e imunoblastos
- Perda da arquitetura folicular > difuso

frontiers in Veterinary Science

FRONTIERINE published: 07 October 2017 doi: 10.3389/fvets.2017.00142

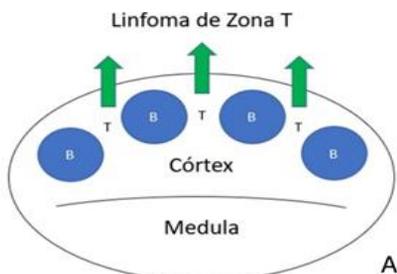
Transformation of canine lymphoma/leukemia to more aggressive diseases: anecdotes or reality?

Stefano Comazzi¹, Luca Aresu² and Laura Marconato³

¹Department of Veterinary Science and Public Health (DAS), University of Milan, Milan, Italy; ²Department of Comparative Medicine and Public Health, University of Padua, Padua, Italy; ³Canine Oncologic International, Sesto Marengo, Italy

Fabrizio Grandi

Neoplasias de células linfóides T e NK maduras



Fabrizio Grandi

- Linfoma de zona T (LZT)
- Origem: linfócitos da zona interfolicular

OMS	Kiel Adaptada
LZT	Linfoma de células claras

Fabrizio Grandi

• Epidemiologia e apresentação clínica

- Cães (10 anos) e gatos adultos (raro)
- 5-15% dos linfomas em cães
- *PTCL-NOS*
- Sítio primário: **linfonodos**
- Ausência de sinais clínicos ou poucos sinais clínicos inespecíficos
- Indolente
- Linfadenomegalia: um ou mais linfonodos
- Submandibular mais comum
- Móvel e indolor

Fabrizio Grandi

• Epidemiologia e apresentação clínica

- Golden Retriever
- Aparente predisposição genética
 - Perfil genético distinto: *American x European British Goldens*
 - Exposição a fatores de risco ambientais

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Breed-associated risks for developing canine lymphoma differ among countries: an European canine lymphoma network study

Stefano Comazzi¹, Stefano Marelli¹, Marzia Cozzi¹, Rita Rizzi¹, Riccardo Finotello², Joaquim Henriques³, Josep Pastor⁴, Frederique Ponce⁵, Carla Rohrer-Bley⁶, Barbara C. Rütgen⁷ and Erik Teske⁸

Fabrizio Grandi

• Epidemiologia e apresentação clínica

Abstract

Background: Canine breeds may be considered good animal models for the study of genetic predisposition to cancer, as they represent genetic clusters. From epidemiologic and case collection studies it emerges that some breeds are more likely to develop lymphoma or specific subtypes of lymphoma but available data are variable and geographically inconsistent. This study was born in the context of the European Canine Lymphoma Network with the aim of investigating the breed prevalence of canine lymphoma in different European countries and of investigating possible breed risk of lymphoma overall and/or different lymphoma subtypes.

Results: A total of 1529 canine nodal lymphoma cases and 55529 control cases from 8 European countries/institutions were retrospectively collected. Odds ratios for lymphoma varied among different countries but Doberman, Rottweiler, boxer and Bernese mountain dogs showed a significant predisposition to lymphoma. In particular, boxers tended to develop T-cell lymphomas (either high- or low-grade) while Rottweilers had a high prevalence of B-cell lymphomas. Labradors were not predisposed to lymphoma overall but tended to develop mainly high-grade T-cell lymphomas. **In contrast with previous studies outside of Europe, the European golden retriever population did not show any possible predisposition to lymphoma overall or to specific subtypes such as T-zone lymphoma.**

Conclusion: Further prospective studies with more precise and consistent subtype identification are needed to confirm our retrospective results and to create the basis for the investigation of possible genes involved in different predispositions.

Keywords: Dog, Lymphoma, Breed risk, Predisposition, Odds ratio

Fabrizio Grandi

• Outros órgãos

- Língua???

Veterinary and Comparative Oncology

ORIGINAL ARTICLE

Clinicopathologic features of lingual canine T-zone lymphoma

L. J. Harris, E. D. Rout, K. L. Hughes, J. D. Labadie, B. Bostrom, J. A. Yoshimoto, C. M. Cannon, P. R. Avery, E. J. Ehrhart, A. C. Avery

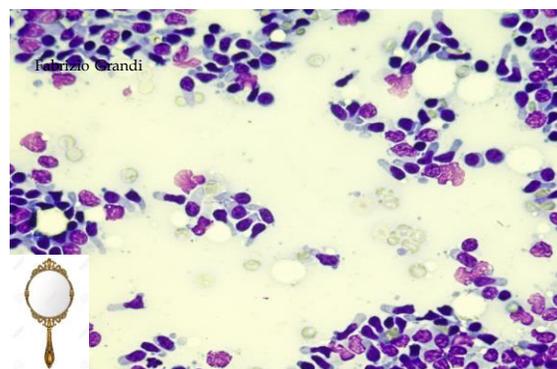
First published: 27 July 2017 | <https://doi.org/10.1111/vco.12322> | Cited by: 4

Fabrizio Grandi

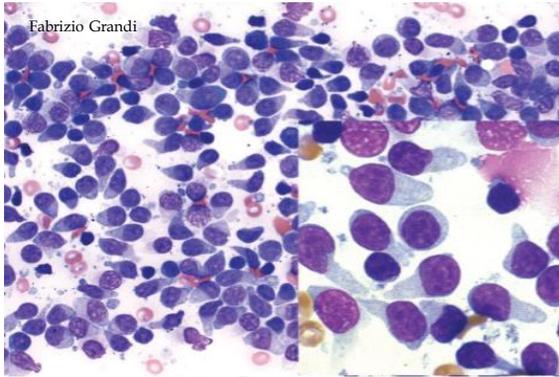
• Critérios diagnósticos

- 1) Biópsia + IHQ
- 2) Citometria de fluxo + leucograma (Bromberek JL e col. 2016)
 - ≥ 5.000 células TZ (i.e. linfócitos $CD5^+/CD45^-$ no sangue periférico) em pacientes com linfocitose
- 3) Citometria de fluxo + linfadenopatia (Wilkerson MJ, e col. 2005; Rao S e col., 2011)
 - $>60\%$ de célula TZ em aspirados nodais de pacientes com linfadenopatia
- 4) Citologia + citometria de fluxo

Fabrizio Grandi

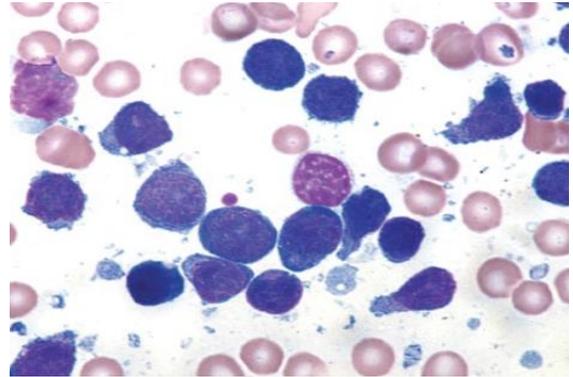


Grandi & Barra. Citopatologia dos Linfomas em Cães e Gatos. VetSchool, 2019.

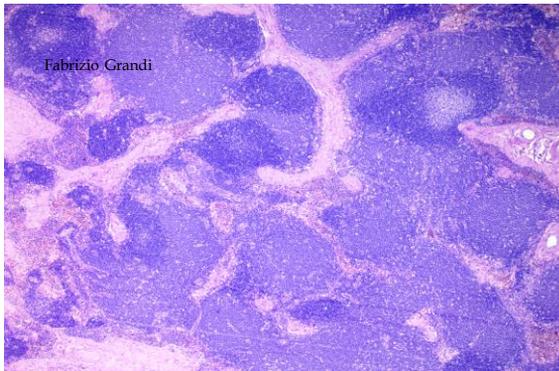


Fabrizio Grandi

Meuten, 2017. Amostra por esfregaço

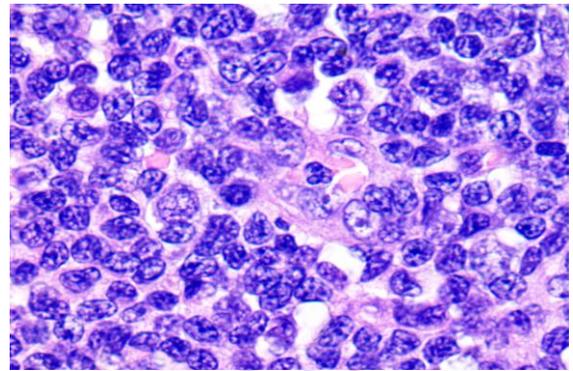


Meuten, 2017. Amostra por impressão



Fabrizio Grandi

Grandi & Barra. Citopatologia dos Linfomas em Cães e Gatos. VetSchool, 2019.



Grandi & Barra. Citopatologia dos Linfomas em Cães e Gatos. VetSchool, 2019.

Diferenciação entre TZL e hiperplasia de zona T.

	TZL	Hiperplasia zona T
Macrófagos com corpos tingíveis	Ausentes	Presentes
Tamanho celular	Pequenos ou intermediários	Mistura
CD45	Negativo	Positivo

Fabrizio Grandi

• Comportamento biológico

Fabrizio Grandi

- Sangue periférico (presença de linfócitos circulantes CD45⁺)
 - TZUS (*T-Zone like cells of Undetermined Significance*) x TZL
 - >30% dos Golden Retrievers sem doenças linfoproliferativa (linfocitose ou linfadenopatia)

Received: 12 November 2016 | Revised: 1 August 2017 | Accepted: 2 August 2017
DOI: 10.1111/vco.12343

WILEY Veterinary and Comparative Oncology

ORIGINAL ARTICLE

Increased frequency of CD45 negative T cells (T zone cells) in older Golden retriever dogs

K. L. Hughes | J. D. Labadie | J. A. Yoshimoto | J. J. Dossey | R. C. Burnett | A. C. Avery

- **Comportamento biológico**
- Sangue periférico (presença de linfócitos circulantes CD45)
 - TZUS (*T-Zone like cells of Undetermined Significance*) x TZL

Received: 29 October 2017 | Accepted: 29 November 2018
DOI: 10.1111/jvim.15405

STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine **ACVIM**
American College of Veterinary Internal Medicine

Associations of environment, health history, T-zone lymphoma, and T-zone-like cells of undetermined significance: A case-control study of aged Golden Retrievers

Julia D. Labadie^{1,2} | Sheryl Magzamen² | Paul S. Morley³ | G. Brooke Anderson² | Janna Yoshimoto³ | Anne C. Avery²

Fabrizio Grandi

- **Comportamento biológico**

5 | CONCLUSIONS

Overall, our study contributes to the body of evidence that chronic immune stimulation may be important in TZL pathogenesis. Our findings raise the possibility that dampening inflammation using omega-3 supplements may help prevent TZL. We also identified hypothyroidism as a potential protective factor, but the mechanism of this relationship is unclear.

The ability to identify TZUS poses a unique opportunity to evaluate factors involved in progression from TZUS to TZL. Although we cannot directly evaluate TZL pathogenesis in our study, we can gain insights from our results. We identified risk factors unique to TZL (mange and gastrointestinal disease). **Although the temporality of these associations is not clear, they may reflect likelihood of progression from TZUS to TZL. We also identified factors that may be associated with likelihood of developing CD45⁺ T cells (TZUS), including eye disease and bladder infection or calculi.** Prospective studies that obtain detailed health and exposure histories throughout a dog's life will be paramount in furthering our understanding of the natural history of TZL.

Fabrizio Grandi

- **Comportamento biológico**
- Sangue periférico (presença de linfócitos circulantes CD45)
 - Não aparenta indicar pior prognóstico nos TZL
 - Lembrar do TZUS!

J Vet Intern Med 2014;28:878-886

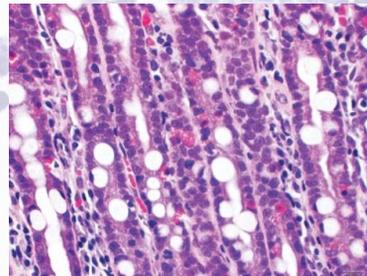
Canine T-Zone Lymphoma: Unique Immunophenotypic Features, Outcome, and Population Characteristics

D.M. Seelig, P. Avery, T. Webb, J. Yoshimoto, J. Bromberg, E.J. Ehrhart, and A.C. Avery

Fabrizio Grandi

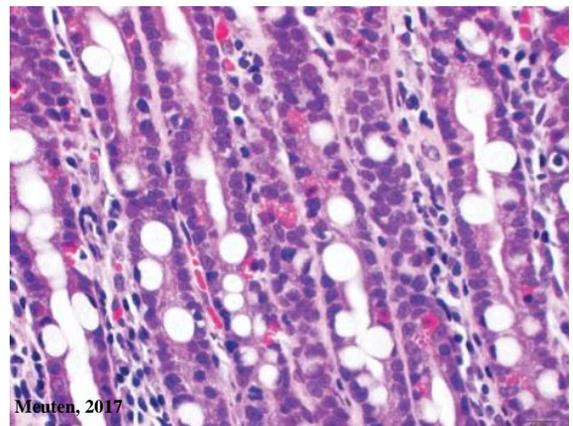
Fabrizio Grandi
Neoplasias de células linfóides T e NK maduras

Linfoma de células granulares (LCG)

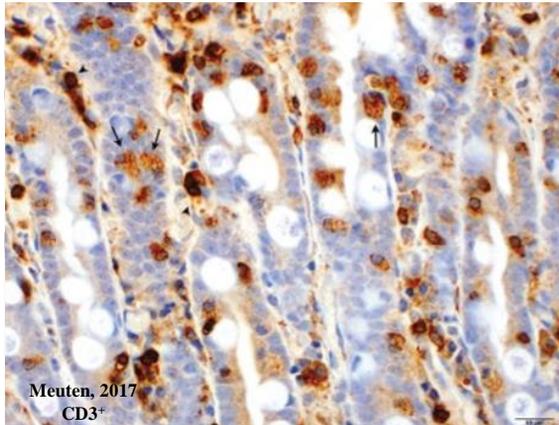


- Origem: linfócitos granulares intestinais e biliares (gatos) e polpa vermelha (cães)
- Ricos em granzimas A e B, fosfatases ácidas e perforinas
- Imunofenótipo: T (CD3⁺; 90% dos casos) ou NK (não T, não B; 10% dos casos; CD56⁺; NCR1⁺)
- Linfócitos globulares

Fabrizio Grandi



Meuten, 2017



• Parâmetros hematológicos

Fabrizio Grandi

- Cães
 - Normal: 0-10% dos linfócitos circulantes periféricos
 - Linfocitose transitória (reativa) ou persistente (reativa, pré-neoplásica, neoplásica)
 - Erliquiose

Vir Pathol 37:637-646 (2000)

Clinical, Hematologic, and Immunophenotypic Characterization of Canine Large Granular Lymphocytosis

S. P. McDONOUGH¹ AND P. F. MOORE

Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, CA

• Parâmetros hematológicos

- Gatos
 - FIV, hipoadrenocorticismo, bartonelose



HHS Public Access

Author manuscript

Vir Immunol Immunopathol. Author manuscript; available in PMC 2016 October 15.

Published in final edited form as:

Vir Immunol Immunopathol. 2015 October 15; 16(70): 110-121. doi:10.1016/j.vitimm.2015.07.011.

Large granular lymphocytes are universally increased in human, macaque, and feline lentiviral infection

Wendy S. Sprague^{1,2}, Cristian Apetrei¹, Anne C. Avery¹, Robert L. Peckind³, and Sue Vandewoude¹

¹Department of Molecular Biology, Immunology and Pathology, College of Veterinary Medicine and Biological Sciences, Colorado State University, Fort Collins, Colorado, USA

²Center for Vaccine Research and Department of Microbiology and Molecular Genetics, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

³Rocky Mountain Infectious Disease Specialists, Fort Collins, CO.

Fabrizio Grandi

• Parâmetros hematológicos no LGL

- Linfocitose de LG persistente (3 meses)
 - Cães (>5000 linfócitos/μL)
 - Gatos (<2000 até >100.000 linfócitos/μL)

Fabrizio Grandi

• Epidemiologia e apresentação clínica

- Cães
 - 10 anos e raças de porte grande
 - Sítios: fígado e/ou baço (hepato-esplênico), linfonodos abdominais e periféricos (incomum), efusões e intestino
 - Indolente a agressivo
 - Perda de peso, hiporexia, anorexia, diarreia, êmese

Fabrizio Grandi

• Epidemiologia e apresentação clínica

- 109 gatos com LGL

Received: 28 December 2016 | Revised: 22 March 2017 | Accepted: 2 May 2017
DOI: 10.1111/vic.12325

ORIGINAL ARTICLE

WILEY Veterinary and Comparative Oncology

Feline large granular lymphocyte lymphoma: An Italian Society of Veterinary Oncology (SIONCOV) retrospective study

R. Finotello¹ | M. E. Vasconi² | S. Sabbatini³ | C. Agnoli³ | C. Giacoboni⁴ | M. Annoni⁵ | A. Dentini⁶ | G. Bettini³ | P. Guazzi⁷ | D. Stefanello⁸ | E. Bottero⁹ | P. Mesto¹⁰ | R. Marinelli¹¹ | C. De Feo¹² | L. Marconato¹³

Fabrizio Grandi

- **Epidemiologia e apresentação clínica**

- **Gatos**

- Idade variável (média de 10 anos)
- Sítios: **intestino delgado** (jejuno e íleo), grosso, estômago e linfonodos regionais; fígado, baço, rins, pulmão, linfonodos torácicos, pericárdio e pâncreas; efusão pleural e peritoneal; traquéia
- Prognóstico ruim (pior dentre a maioria dos linfomas)

Fabrizio Grandi

- **Epidemiologia e apresentação clínica**

TABLE 1 Presenting symptoms of 107 symptomatic cats diagnosed with LGL lymphoma. Eighty-nine cats had more than 1 symptom before diagnosis

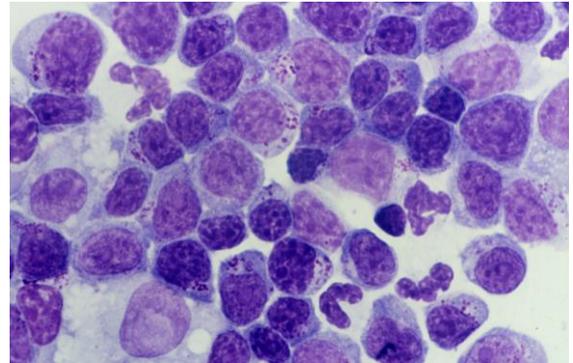
Symptom	n (%)
Decreased appetite/anorexia	70 (66)
Vomiting	55 (51.9)
Weight loss	49 (46.2)
Diarrhea	21 (19.8)
Lethargy/depression	20 (18.9)
Icterus	10 (9.4)
Polyuria/ polydipsia	5 (4.7)
Dyspnea	4 (3.8)
Stypsis	4 (3.8)
Fever	2 (1.9)
Hematemesis	1 (0.9)
Hematochezia	1 (0.9)
Hypothermia	1 (0.9)

Fabrizio Grandi

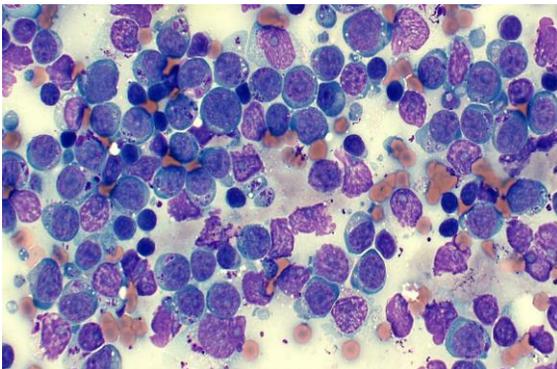
- **Crítérios diagnósticos**

- 1) Citologia
- 2) Citometria + citologia
- 3) Histopatologia + IHQ
 - Perfil imunofenotípico variável (TCR $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$)
 - Subtipos imunofenotípicos não apresentam diferença prognóstica ou no tratamento

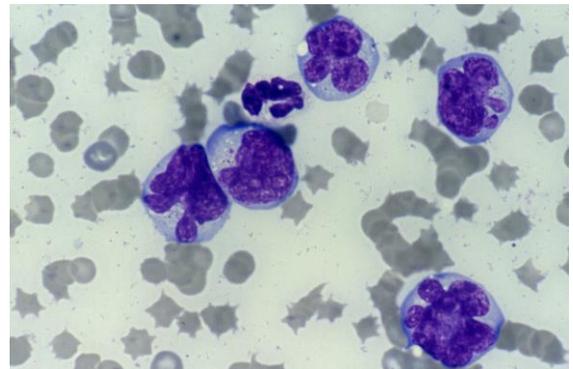
Fabrizio Grandi



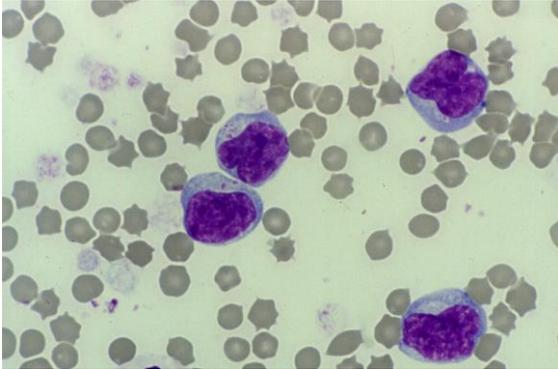
Grandi & Barra. Citopatologia dos Linfomas em Cães e Gatos. VetSchool, 2019. Cortesia: Paola Roccabianca, DACVP



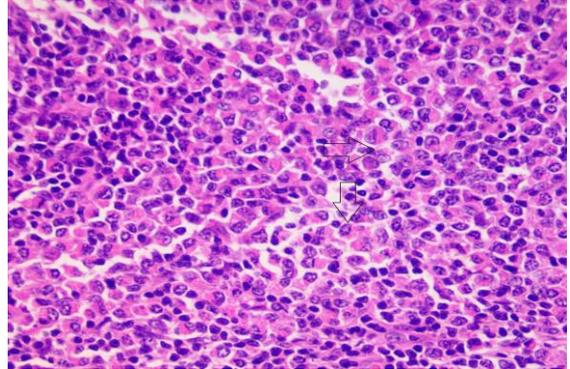
Grandi & Barra. Citopatologia dos Linfomas em Cães e Gatos. VetSchool, 2019. Cortesia: Kate Baker, DACVP



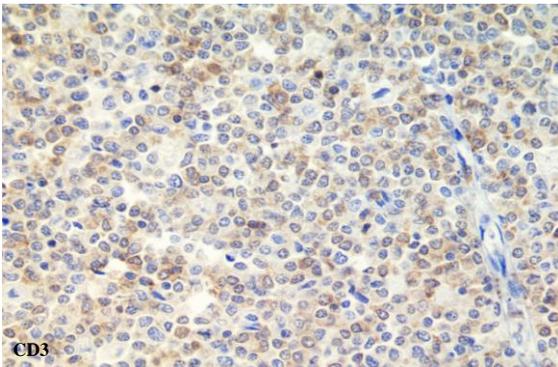
Grandi & Barra. Citopatologia dos Linfomas em Cães e Gatos. VetSchool, 2019. Cortesia: Paola Roccabianca, DACVP



Grandi & Barra. Citopatologia dos Linfomas em Cães e Gatos. VetSchool, 2019. Cortesia: Paola Roccabianca, DACVP

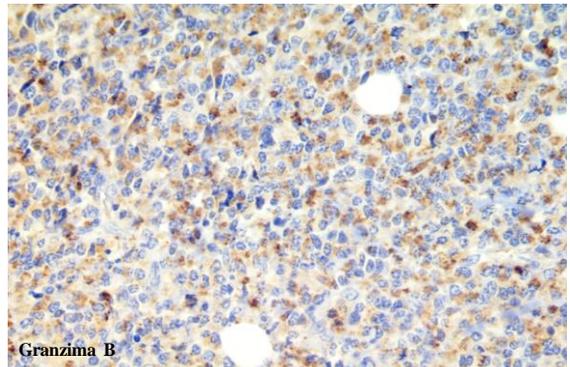


Grandi & Barra. Citopatologia dos Linfomas em Cães e Gatos. VetSchool, 2019.



CD3

Grandi & Barra. Citopatologia dos Linfomas em Cães e Gatos. VetSchool, 2019. Cortesia. Felipe Sueiro, MV, MSc, PhD



Granzima B

Grandi & Barra. Citopatologia dos Linfomas em Cães e Gatos. VetSchool, 2019. Cortesia. Felipe Sueiro, MV, MSc, PhD

- **Subtipos citológicos**
 - Cães
 - Tipo 1 (*Null cell*)
 - Tipo 2 (T CD8⁺)

Comp Clin Path (2005) 13: 109–118
DOI 10.1007/s00580-004-0531-5

ORIGINAL ARTICLE

V. Turinelli · T. Marchal · F. Ponce
C. Bonnefont-Rebeix · C. Fournel-Fleury

Aggressive large granular lymphocyte lymphomas in five dogs: a clinical cytohistological and immunological study

Fabrizio Grandi

- **Subtipos citológicos**
 - Gatos
 - LCG maduro (8-15 µm)
 - LCG imaturo (15-35 µm)
 - Eritrofagocitose (-/+)

Vet Pathol 43:15–28 (2006)

Feline Large Granular Lymphocyte (LGL) Lymphoma with Secondary Leukemia: Primary Intestinal Origin with Predominance of a CD3/CD8αα Phenotype

P. ROCCABIANCA, W. VERNALI, M. CANIATTI, AND P. F. MOORE

Dipartimento di Patologia Animale (PR, MC), Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria—Sezione di Anatomia Patologica e Patologia Aviare Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano, Italy; and Department of Pathology, Microbiology and Immunology (WV, PFM), School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, CA

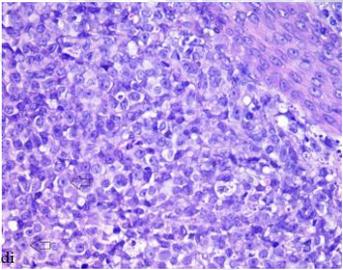
Fabrizio Grandi

- **Comportamento biológico**
 - Sangue periférico (com ou sem medula óssea infiltrada)
 - Prognóstico pior (Finotello e col. 2017)
 - Citotipos
 - Não há diferença prognóstica relatada
 - Linfomas de pequenas células granulares ou não granulares
 - Diferença no prognóstico

Fabrizio Grandi

Neoplasias de células linfóides B maduras

Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)



Fabrizio Grandi

- Origem: linfócitos B germinativos ou pós germinativos (provavelmente)
 - Humanos: divididos em *GCB* (*germinal center B cells*; germinativas) ou *ABC* (*activated B cells*; pós-germinativas)

Fabrizio Grandi

- Representantes
 - LDGCB centrolástico
 - LDGCB imunoblástico
 - LDGCB rico em células T
 - LDGCB do mediastino

OMS	Kiel Adaptada
Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), subtipo centrolástico	Centrolástico polimórfico Centrolástico monomórfico (tipo difuso)

Fabrizio Grandi

- Representantes
 - LDGCB centrolástico
 - LDGCB imunoblástico
 - LDGCB rico em células T
 - LDGCB do mediastino

OMS	Kiel Adaptada
Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), subtipo imunoblástico	Imunoblástico

Fabrizio Grandi

- Representantes
 - LDGCB centrolástico
 - LDGCB imunoblástico
 - LDGCB rico em células T
 - LDGCB do mediastino

OMS	Kiel Adaptada
Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), rico em células T	Não há

Fabrizio Grandi

- Representantes
 - LDGCB centroblástico
 - LDGCB imunoblástico
 - LDGCB rico em células T
 - LDGCB do mediastino

OMS	Kiel Adaptada
Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), primário de mediastino	Anaplásico/mediastinal

Fabrizio Grandi

II. NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFÓIDES B MADURAS

- LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB)
 - EPIDEMIOLOGIA
 - LINFOMA MAIS COMUM EM CÃES (NÃO ENCONTRADA ASSOCIADA A VIRUS)
 - COMUM EM GATOS FELV +

Fabrizio Grandi

II. NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFÓIDES B MADURAS

- LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB)
- SÍTIOS ANATÔMICOS E APRESENTAÇÃO CLÍNICA
 - CÃES
 - MULTICÊNTRICO OU APENAS UM LINFONODO
 - ESPLÊNICO (ESPLENOMEGALIA DIFUSA OU FOCAL NODULAR)
 - FÍGADO (HEPATOMEGALIA DIFUSA)
 - INTESTINAL
 - MEDIASTINO

Fabrizio Grandi

II. NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFÓIDES B MADURAS

- LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB)
- SÍTIOS ANATÔMICOS E APRESENTAÇÃO CLÍNICA
 - GATOS
 - GASTROINTESTINAL
 - ESPLÊNICO (IDEM AOS CÃES)
 - MULTICÊNTRICO
 - MEDIASTINAL
 - OUTROS ÓRGÃOS

Fabrizio Grandi

II. NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFÓIDES B MADURAS

- LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB)
- CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS
 - LEUCEMIZAÇÃO PODE OCORRER
 - PACIENTES COM MO+: PODEM OU NÃO TER LINFÓCITOS NEOPLÁSICOS CIRCULANTES

Fabrizio Grandi

II. NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFÓIDES B MADURAS

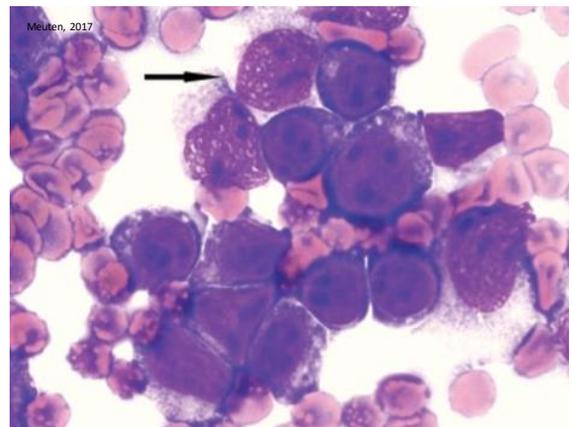
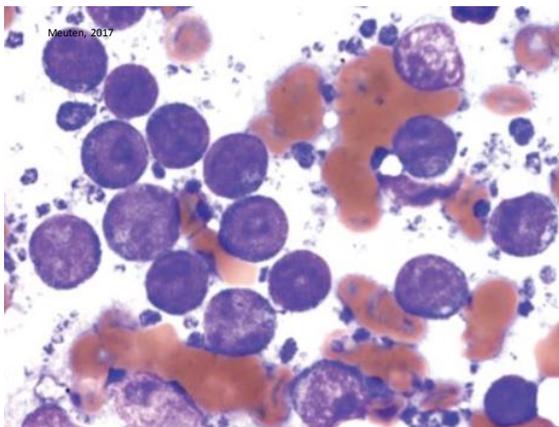
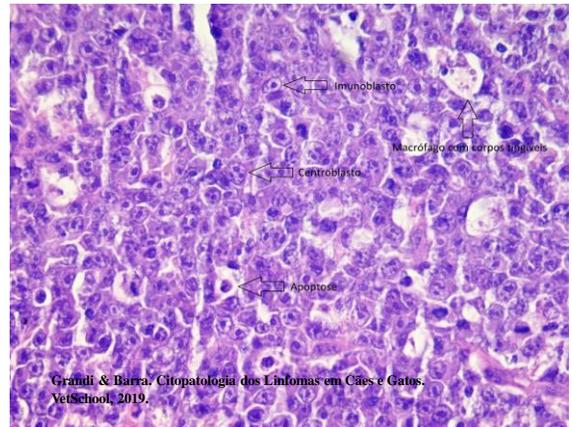
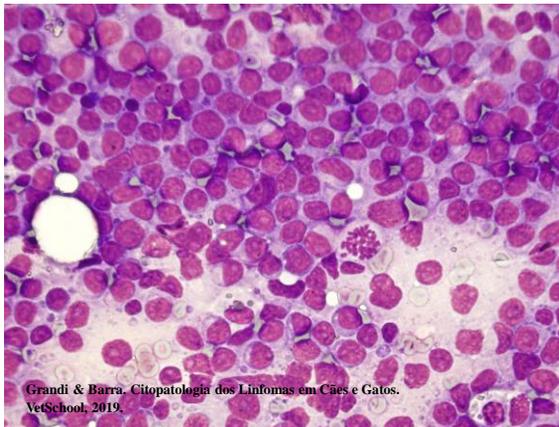
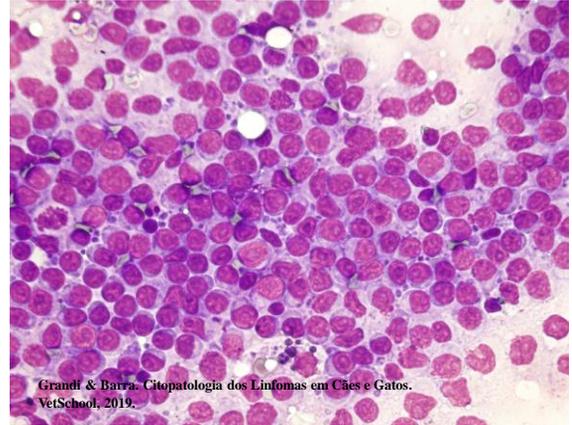
- LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB)
- TRANSFORMAÇÃO E PROGRESSÃO
 - NÃO HÁ ALTERAÇÃO MORFOLÓGICA CELULAR EM CASOS PRECOSES OU TARDIOS

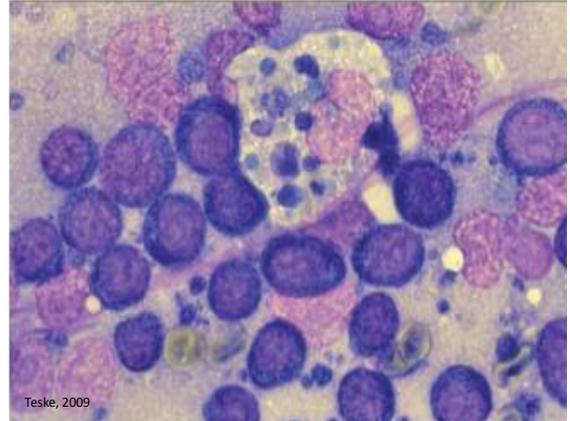
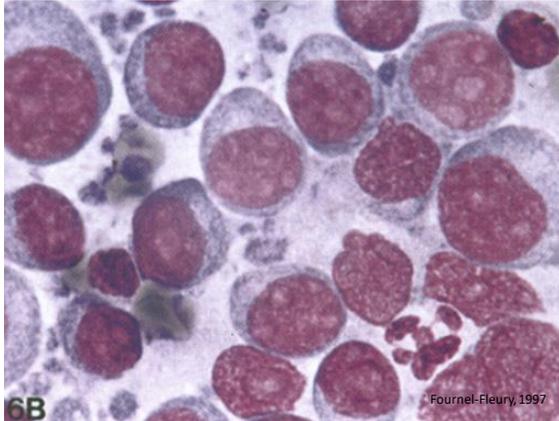
Fabrizio Grandi

II. NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFÓIDES B MADURAS

- LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB)
- CITOMORFOLOGIA
 - LDGCB IMUNOBLÁSTICO
 - LDGCB CENTROBLÁSTICO

Fabrizio Grandi

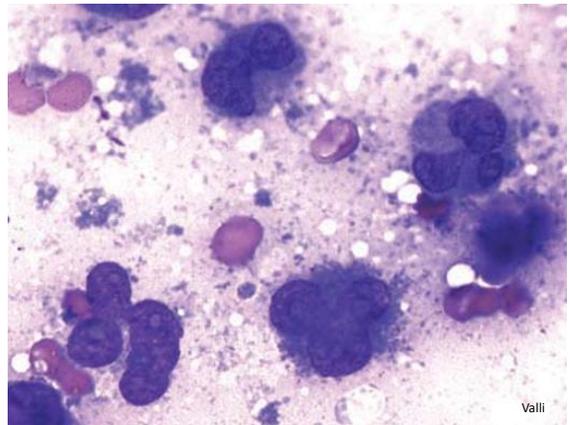




II. NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFÓIDES B MADURAS

- LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB)
- VARIANTE MEDIASTINAL
 - CÉLULAS MULTILOBADAS OU EM "TREVO DE 4 FOLHAS"

Fabrizio Grandi



Parece fácil, mas...

- LINFOMAS LINFOBLÁSTICOS
- MICOSE FUNGÓIDE (BAIXO GRAU E ALTO GRAU=EM TRANSFORMAÇÃO BLÁSTICA (PONCE, 2010).
- CÉLULAS TIPO REED-STERNBERG (TIPO HODGKIN) = FELINOS

Fabrizio Grandi

Limitações da citologia nos linfomas

- LINFOMAS HODGKIN (FELINOS) X NÃO-HODGKIN
- IMUNOFENOTIPAGEM
- LINFOMAS CUTÂNEOS EPITELIOTRÓPICOS (MICOSE FUNGÓIDE) E NÃO EPITELIOTRÓPICOS
- HIPERPLASIAS FOLICULARES/PARACORTICAIS X LINFOMAS
- LINFOMAS FOLICULARES
- LINFOMA LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS (LLPC)
- LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB) RICO EM T

Fabrizio Grandi

Sugestão de laudo citopatológico

- PAF, LINFONODO SUBMANDIBULAR ESQUERDO
- DESCRIÇÃO MISCROSCÓPICA
 - ESFREGAÇOS CITOLÓGICOS REPRESENTADOS POR POPULAÇÃO DE LINFÓCITOS INTERMEDIÁRIOS MACRONUCLEOLADOS (90%) E LINFÓCITOS PEQUENOS NÃO CLIVADOS, AO FUNDO, MODERADA QUANTIDADE DE CORPÚSCULOS LINFOGLANDULARES, RARAS FIGURAS DE MITOSE.
- DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO MAIS PROVÁVEL
 - COMPATÍVEL COM LINFOMA DE CÉLULAS MÉDIAS MACRONUCLEOLADAS (FOURNEL-FLEURY, 1997).

Fabrizio Grandi

Sugestão de laudo citopatológico

- COMENTÁRIOS
 - O LINFOMA DE CÉLULAS MÉDIAS MACRONUCLEOLADAS EQUIVALE AO LINFOMA DE ZONA MARGINAL NA CLASSIFICAÇÃO DA OMS. Recomenda-se confirmação diagnóstica por biópsia, análise histopatológica e imunofenotipagem, a critério do médico veterinário solicitante. A classificação dos linfócitos é baseada em Fournel-Fleury 1997, 2002 e Ponce, 2004 e utiliza somente parâmetros citomorfológicos na coloração de Romanowsky. Ainda, segundo os autores, há uma boa correlação entre os critérios morfológicos e o imunofenótipo (T e B).

Fabrizio Grandi