

LINFOMA EM COELHOS (*Oryctolagus cuniculus*): REVISÃO DE LITERATURA

Milena Ribeiro Cabral da Cruz, Carla Cristina Assis de Jesus, Guilherme Nunes Moraes Filho, Ana Clara Boechat Nunes, Maria Luíza Fiorido Siqueira, Jankerle Neves Boeloni, Louisiane de Carvalho Nunes

Universidade Federal do Espírito Santo/ Centro de Ciências Agrárias e Engenharias, Departamento de Medicina Veterinária, Alto Universitário, S/N, Guararema, 29500-000- Alegre - ES, Brasil, milena.cruz.medvet@gmail.com, carla.cristina170302@gmail.com, guilhermenmoraes1@gmail.com, acbn274@gmail.com, ml.fioridos@gmail.com, jankerle@gmail.com, louisiane.nunes@ufes.br

Resumo

Nos últimos anos, a incidência de neoplasias em coelhos aumentou de forma acentuada, entretanto, o conhecimento atual sobre as neoplasias espontâneas nessa espécie é escasso, com poucas publicações que relatam e descrevem a etiopatogenia, sendo o linfoma um dos tumores mais descritos. Este trabalho teve por objetivo realizar revisão de literatura sobre o linfoma espontâneo em coelhos, abordando a etiologia, epidemiologia, classificação, diagnóstico, tratamento e prognóstico. O levantamento bibliográfico foi realizado no período de 2010 a 2025. Dentre os 396 trabalhos identificados, após análise, somente 13 foram selecionados. Conclui-se que o linfoma é a segunda neoplasia mais relatada em coelhos e o linfoma multicêntrico é o tipo mais comum. O diagnóstico definitivo é obtido pelo exame histopatológico e imunohistoquímico. Além disso, verifica-se que protocolos de quimioterapia ainda estão em processo de desenvolvimento, uma vez que não se tem doses terapêuticas estabelecidas, apontando a necessidade de estudos e pesquisas mais aprofundados, principalmente em relação à etiologia e tratamento.

Palavras-chave: Lagomorfos. Histopatologia. Imunohistoquímica. Neoplasia. Quimioterapia.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde - Medicina Veterinária.

Introdução

A medicina de lagomorfos têm evoluído e evidenciado curva crescente significativa no mercado *pet* de animais não convencionais, se tornando imprescindível a realização de estudos e pesquisas sobre a especificidade e peculiaridade dessa espécie, oferecendo melhor manejo, cuidado, possibilidades de diagnósticos e tratamentos. Consequentemente, se obtém elevação na taxa de estimativa de vida útil da espécie, possibilitando a identificação de desenvolvimento de algumas doenças, como as neoplasias (Madsen *et al.*, 2017)

As neoplasias apresentam taxa de incidência expressiva na rotina clínica de animais silvestres e exóticos, entretanto, em fontes bibliográficas se tem uma baixa proporção de relatos de casos em comparação com os volumes de estudos oncológicos realizados em cães e gatos. Os coelhos, estão entre os *pets* não convencionais mais comuns de serem atendidos na rotina, e sua taxa de doença neoplásica tem aumentado bastante nos últimos anos (Ritter *et al.*, 2012). Em estudo retrospectivo realizado por Bertram *et al.* (2021), detectou-se taxa de prevalência tumoral de 14,4% em ambos os sexos, no qual o adenocarcinoma uterino ocupava o primeiro lugar de maior ocorrência em fêmeas intactas, e em segundo, o linfoma, que foi o tumor mais comum diagnosticado em coelhos com idade abaixo ou igual de 24 meses, sendo o imunofenótipo de células B ocorrendo em 96% dos casos e mais comumente localizado nos linfonodos (57%), trato gastrointestinal (54%), rins (48%), baço (42%) e fígado (41%).

O linfoma é uma neoplasia maligna que se desenvolve no sistema hematopoiético, tendo origem em qualquer tecido linfóide, sendo visto em órgãos como, linfonodos, baço e medula óssea, entretanto, seu acometimento pode ocorrer em qualquer tecido corpóreo (Vail; Pinkerton; Young, 2019). O linfoma refere-se a neoplasia hematopoiética mais comum, de forma geral, e a segunda neoplasia mais comumente relatada em coelhos de todas as idades e a mais comum em juvenis (Ritter *et al.*, 2012).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo realizar revisão de literatura sobre linfoma espontâneo em coelhos, evidenciando epidemiologia e etiopatogenia, diagnóstico, tratamento e

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

prognóstico, fornecendo assim dados que podem auxiliar no manejo clínico e abordagem das neoplasias em *pets* não convencionais.

Metodologia

Realizou-se levantamento de dados referenciais no Portal de Periódicos da CAPES, por meio do *Scopus Elsevier*, inserindo na barra de pesquisa os termos “*lymphoma* / linfoma” e “*rabbit* / coelho”, no período de 2010 a 2025. Além disso, pesquisas nas plataformas PUBMED, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Science direct* e google acadêmico também foram realizadas, utilizando os termos “*lymphoma in rabbit* / linfoma em coelho” e “*spontaneous lymphoma in rabbit* / linfoma espontâneo em coelho”.

Posteriormente, a análise de todos os arquivos científicos foi realizada, efetuando a exclusão de todos os documentos que não abordaram os aspectos etiológicos e epidemiológicos, não detalhou sobre o desenvolvimento neoplásico, diagnóstico, características macroscópicas e microscópicas da lesão, tratamento e prognóstico, além disso, trabalhos sobre linfoma induzido experimentalmente também foram excluídos.

Resultados

Utilizando as plataformas de pesquisas foram identificados no total 392 artigos e 4 livros e, após análise minuciosa, realizou-se a seleção de 13 documentos (Tabela 1) que apresentaram abordagem bibliográfica mais clara, fundamentada e descritiva do linfoma espontâneo em coelhos.

Tabela 1 – Trabalhos utilizados no presente estudo

Tema principal	Tipo de documento	Autores
Linfoma tímico	Artigo	Atasever; Gram; Ekebaş, 2020
Estudo retrospectivo	Artigo	Bertram <i>et al.</i> , 2021
Linfoma ocular	Artigo	Keller <i>et al.</i> , 2019
Linfoma intestinal primário	Artigo	Magnotti <i>et al.</i> , 2022
Linfoma intranasal	Artigo	Miwa <i>et al.</i> , 2020
Linfoma intestinal	Artigo	Monge <i>et al.</i> , 2023
Tumores hematopoéticos	Livro	Quesenberry; Pilny; St-Vincent, 2021
Linfoma cutâneo	Artigo	Ritter <i>et al.</i> , 2012
Estudo retrospectivo	Artigo	Robertson <i>et al.</i> , 2022
Patologias gastrointestinais em coelhos	Livro	Oglesbee; Lord, 2021
Neoplasia em coelhos	Livro	Tinkey; Uthamanthil; Weisbroth, 2012
Sistema hematopoético	Livro	Quesenberry; Pilny; St-vicent, 2021
Oncologia em coelhos	Artigo	Zeeland, 2017

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Discussão

A etiologia do linfoma em coelhos é desconhecida. Acredita-se que a origem é multifatorial, assim como em outras espécies, envolvendo fatores raciais, genéticos, ambientais e infecciosos. Na literatura consultada existem poucos estudos científicos sobre a causa dos distúrbios linfoides que ocorrem no coelho por ocorrência natural (Quesenberry; Pilny; St-Vincent, 2021).

Devido à ocorrência de casos de linfoma em coelhos de uma fazenda de criação, levantou-se a hipótese de que a origem da neoplasia poderia ser o envolvimento de predisposição racial ou ação de algum agente infeccioso. Neste sentido, pressupõem que o linfoma multicêntrico em coelhos pode ser transmitido via vertical, como sucede com o vírus da leucemia felina (Tinkey; Uthamanthil; Weisbroth, 2012).

A Ciência do **NANO** e seu impacto transformador no **MACRO**

A possibilidade de um vírus oncogênico estar envolvido no desenvolvimento do linfoma ainda não é confirmada, mas continua sendo uma hipótese levantada, visto que foi observado em um coelho branco da raça Nova Zelândia apresentando linfoma multicêntrico, partículas semelhantes a vírus nos rins, mas a identificação concreta do que seriam essas partículas não foi confirmada (Quesenberry; Pilny; St-vicent, 2021).

A possibilidade de um vírus oncogênico estar envolvido no desenvolvimento do linfoma ainda não é confirmada, mas continua sendo uma hipótese levantada, visto que foi observado em um coelho branco da raça Nova Zelândia, com linfoma multicêntrico, partículas semelhantes a vírus nos rins, mas a identificação concreta do que seriam essas partículas não foi confirmada (Quesenberry; Pilny; St-Vincent, 2021).

O linfoma, no coelho, ocupa o segundo lugar em ocorrência dentre as neoplasias descritas na espécie, principalmente em animais mais jovens, com menos de 2 anos de idade, todavia, sabe-se que essa neoplasia pode ocorrer em qualquer idade (Bertram *et al.*, 2021).

A apresentação multicêntrica do linfoma é a mais relatada em coelhos, principalmente no trato gastrointestinal, rins, baço e intestino. Além disso, podem acometer animais de todas as idades e raças de coelhos brancos da Nova Zelândia, brancos japoneses, holandeses e anões holandeses, sendo essas raças incluídas entre as que já foram observadas com linfoma multicêntrico (Zeeland, 2017). A maioria dos casos de linfoma multicêntrico documentados são de origem de células B, mas possuem relatos de terem também origem de células T (Quesenberry; Pilny; St-Vincent, 2021).

Em relação aos sinais clínicos observados, assim como ocorre em outras espécies, as características clínicas dependem dos locais acometidos pela neoplasia, e esses sinais muitas vezes são inespecíficos, podendo ser observado no animal: anorexia, letargia, apatia, perda de peso, palidez, diarreia e anemia (Zeeland, 2017).

Macroscopicamente, verificam-se lesões neoplásicas geralmente em linfonodos, trato gastrointestinal, rins, fígado e baço, no qual se apresentam aumentados de tamanho e revelam linfadenopatia periférica, esplenomegalia, hepatomegalia com pequenos focos multifocais e pálidos e rins aumentados e pálidos, com superfície irregular, córtex esbranquiçado e espessado (Tinkey; Uthamanthil; Weisbroth, 2012; Zeeland, 2017).

O linfoma alimentar nesta espécie é muito raro, havendo poucas informações na literatura sobre neoplasias primárias do trato gastrointestinal (Oglesbee; Lord, 2021). Margnotti *et al.* (2022) relataram quatro casos de linfoma intestinal primário em coelhos (em dois indivíduos machos e em duas fêmeas) com uma média de idade de 7,8 anos. O histórico clínico envolvia letargia, poliúria aguda, corrimento vaginal, inapetência, produção fecal reduzida, atrofia muscular, múltiplas massas no ceco e respiração agônica. O diagnóstico definitivo em todos os quatro pacientes foi obtido no exame *post mortem*. Histologicamente, dois indivíduos apresentaram intestino delgado dilatado e o mesentério infiltrado por placa sólida de linfócitos neoplásicos, enquanto os outros dois indivíduos apresentaram mucosa cecal e submucosa marcadamente expandidas por linfócitos neoplásicos. No exame imunohistoquímico, os quatro casos tinham imunorreatividade multifocal intensa para CD79a (marcador de células B), se tratando, portanto, de um linfoma de origem de células linfóides B.

Monge *et al.* (2023) também relataram um caso de linfoma intestinal de células B em coelho doméstico, da raça angorá, de 6 anos de idade, que de forma concomitante, apresentava infecção por *Mycobacterium genavense*. O histórico clínico foi de perda de peso há 2 semanas e, durante o exame físico, observou-se hipotermia (37,3°C), edemaciação, mucosas hipocoradas e massa abdominal palpável firme de 4 cm de diâmetro. Em ultrassonografia evidenciou ruptura focal e substituição das camadas jejunaes por massa intraparietal associada a hidroperitônio moderado. Foi realizado o procedimento cirúrgico de laparotomia exploratória, no qual observaram massa intestinal ovoide e firme com duas pequenas áreas superficiais cinzentas. Devido ao risco potencial da ressecção total do tumor, optou-se por realizar biópsia. Microscopicamente, verificou-se perda da arquitetura intestinal por infiltração de linfoblastos e inflamação granulomatosa. No exame imunohistoquímico, as células linfoblásticas foram fortemente marcadas por Pax-5, sendo identificadas como células B de alto grau.

O linfoma mediastinal tímico, também é uma forma rara em coelhos, entretanto, existem alguns relatos na literatura. Sua forma de apresentação clínica é semelhante ao do timoma, neoplasia de origem epitelial do timo, sendo composta de células linfóides e reticuloepiteliais. Porém, essa forma de neoplasia apresenta geralmente crescimento lento e é benigna, enquanto que o linfoma tímico é maligno e de linfócitos T (Zeeland, 2017).

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

Atasever; Gram; Ekebaş (2020) relataram caso de linfoma tímico em coelho de 5 anos de idade, que foi enviado para realizar exame necroscópico e, de acordo com responsável pelo animal, o paciente, antes do óbito, apresentava sinais clínicos de depressão, apatia, fraqueza e esforço respiratório. Na necropsia, observou-se grande massa de coloração cinza-amarelada no mediastino estendendo-se da segunda à sexta costela, com áreas irregulares de infarto com borda hiperêmica, além de áreas multifocais de necrose e hemorragias petequiais. Nos demais órgãos, não houve nenhuma alteração, somente deslocamento caudodorsal dos pulmões. No exame histopatológico, observou-se infiltração densa de linfócitos de tamanho médio e múltiplas células redondas semelhantes a linfoblastos com cromatina dispersa e nucléolos indistintos. No exame imunohistoquímico, o tecido apresentou-se positivo para CD3, confirmando-se o linfoma tímico do tipo células T.

Em relação ao linfoma extranodal em coelhos, o mais comum é o ocular, no qual os sinais clínicos envolvem baixa pressão intraocular, desconforto ocular, massa na câmara anterior blefaroespasmos, exoftalmia unilateral, hiperemia conjuntival, vascularização da córnea, uveíte, edema da córnea, opacidade, progressão para enucleação, ruptura capsular lenticular, ruptura da cápsula do cristalino, expansão irregular da úvea e regiões de necrose coagulativa. O linfoma ocular pode ser pós-traumático ou ser manifestação ocular secundária ao linfoma sistêmico, como o tipo multicêntrico (Keller *et al.*, 2019).

Miwa *et al.* (2020) descreveram em estudo retrospectivo (2007 a 2019), sete tumores intranasais espontâneos em coelhos, no qual um teve o diagnóstico de linfoma. Os sinais clínicos envolviam “chiado” respiratório, secreção nasal, espirros e anorexia. No exame de tomografia computadorizada, em septo nasal, observaram-se massas infiltrativas adjacentes à cavidade nasal. Paciente foi submetido ao procedimento cirúrgico de rinostomia, apresentando uma boa melhora, resultando em taxa de sobrevivência maior que 1,5 anos.

O linfoma cutâneo em coelho geralmente ocorre de forma primária, mas pode ser visto como manifestação de linfoma multicêntrico. Como ocorre nas demais espécies, o linfoma cutâneo é classificado histologicamente e imunohistoquimicamente em forma epiteliotrópica ou forma não epiteliotrópica, sendo as duas formas relatadas acometendo coelhos. A forma epiteliotrópica é caracterizada por apresentar linfócitos neoplásicos tipo T infiltrados na epiderme e as estruturas adjacentes. Na forma não epiteliotrópica, os linfócitos atípicos tipo B infiltram a porção média e profunda da derme (Quesenberry; Pilny; St-Vicent, 2021).

Ritter *et al.* (2022) em estudo retrospectivo caracterizaram morfológica e imunohistologicamente 25 linfomas cutâneos em coelhos domésticos europeus, com idade média de 4 anos. As neoplasias foram classificadas em linfoma difuso de grandes células B, em que 14 linfomas exibiam subtipo de células B rico em células T. Histologicamente, todas as neoplasias cutâneas foram compostas por camadas de linfócitos infiltrando a derme e/ou subcutâneo e as células neoplásicas se estendiam perto da junção dermoepidérmica, entretanto, o epiteliotropismo não foi identificado. Os linfomas foram descritos como altamente pleomórficos e frequentemente continham células gigantes multinucleadas e todos os animais foram tratados apenas cirurgicamente.

Robertson *et al.* (2022) realizaram estudo de incidência de linfomas, avaliando dados de registros médicos e patológicos com diagnóstico de linfoma em coelhos entre 1996 e 2019, totalizando em 16 casos registrados. A idade média dos 16 coelhos foi de 8 anos, sendo quatro fêmeas, 11 machos e um com sexo desconhecido. A avaliação histológica e a imunofenotipagem foram efetuadas em 14 animais e dois casos obtiveram o diagnóstico de linfoma somente pela citologia. Em três amostras de biópsia de pele, resultou em dois casos de linfoma epiteliotrópico de células T e um caso de linfoma não epiteliotrópico de grandes células T. Entre os sinais clínicos, foram observados alopecia, hiperqueratose e eritema ao redor dos olhos, boca, pescoço, abdômen, aspecto medial das patas e região perianal. No exame citológico observou-se população relativamente monomórfica de grandes linfócitos, com núcleos arredondados, cromatina finamente pontilhada e alta relação núcleo-citoplasma. Em exame histológico visualizou-se proliferação neoplásica de linfócitos atípicos, com núcleos grandes, múltiplos nucléolos periféricos evidentes e figuras de mitoses.

Em relação ao tratamento, a quimioterapia é a principal escolha, entretanto, existem poucos relatos que descrevem o uso da quimioterapia em casos clínicos de linfoma em coelhos. O protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) com ou sem desorrobuxicina e L-asparaginase tem sido recomendado em casos individuais, havendo sucesso limitado (Quesenberry; Pilny; St-Vicent, 2021).

Robertson *et al.* (2022) escreveram o uso de múltiplos quimioterápicos utilizados em casos de linfoma canino em coelhos, por exemplo, o protocolo COP e observaram resposta positiva ao

tratamento, com melhora clínica ou até resolução completa dos sinais clínicos. Um coelho foi submetido ao protocolo com prednisolona e trimetoprima-sulfametoxazol, via oral, incluindo o uso de doxorubicina. O paciente apresentou resposta clínica significativa, em que massa facial reduziu de tamanho de forma acentuada, além de regressão do tamanho das massas abdominais e remissão radiográfica de nódulo pulmonar. Entretanto, após três semanas, identificou-se sopro cardíaco, suspeitando de possível toxicidade cardíaca relacionada à doxorubicina, trocando o quimioterápico por lomustina, e posteriormente, por asparaginase. No entanto, a partir da semana 16 do tratamento observou-se piora clínica progressiva e optou-se pela eutanásia do paciente.

Devido à falta de dados científicos sobre a eficácia da quimioterapia, riscos potenciais devem ser considerados antes de prescrever o tratamento, por isso, na maioria dos casos, os procedimentos cirúrgicos e cuidados paliativos são as escolhas de eleição (Zeeland, 2017).

Conclusão

De acordo com a revisão de literatura foi possível identificar que o linfoma é a segunda neoplasia mais relatada em coelhos e o linfoma multicêntrico é a forma mais comum. O diagnóstico definitivo é obtido pelo exame histopatológico e imunohistoquímico. Além disso, verifica-se que protocolos de quimioterapia ainda estão em processo de desenvolvimento, uma vez que não se tem doses terapêuticas estabelecidas, apontando a necessidade de estudos e pesquisas mais aprofundados, principalmente em relação à etiologia e tratamento.

Referências

ATASEVER, A.; GRAM, D. Y.; EKEBAŞ, G. A case of thymic lymphoma in a rabbit. **Vet. Fak. Derg.**, v. 64, n. 4, p. 427-430, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.33988/auvfd.566781>. Acesso em: 16 ago. 2025

BERTRAM *et al.*, 2021. Neoplasia and Tumor-Like Lesions in Pet Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): A Retrospective Analysis of Cases Between 1995 and 2019. **Vet. Pathol.**, v. 58, n.5. p. 901-911, 2021. DOI: 10.1177/0300985820973460. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0300985820973460>. Acesso em: 16 ago. 2025

KELLER, K. A. *et al.* Post-traumatic ocular lymphoma in three rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). **J. Exot. Pet. Med.**, v. 28, p. 154-161. DOI: 10.1053/j.jepm.2018.02.041 Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2018.02.041> Acesso em: 20 de ago. 2025.

MAGNOTTI, J. *et al.* Primary intestinal lymphoma in rabbits. **J. Comp. Pathol.**, v. 195, p. 28-33, 2022. DOI: 10.1016/j.jcpa.2022.05.004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2022.05.004>. Acesso em: 16 ago. 2025.

MADSEN, T. *et al.* Cancer prevalence and etiology in wild and captive animals. In: UJVARI, B.; ROCHE, B. THOMAS, F. **Ecology and Evolution of Cancer**, 2017. p. 11-46.

MIWA, Y. *et al.* Spontaneous intranasal tumours in rabbits: 7 cases (2007-2019). **J. Small Anim. Pract.**, v. 62, n. 5, p. 379-384, 2020. DOI: 10.1111/jsap.13268. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jsap.13268> . Acesso em: 22 ago. 2025.

MONGE, E. *et al.* Concurrent *Mycobacterium genavense* infection and intestinal B-cell lymphoma in a pet rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). **J. Comp. Pathol.**, v. 204, p. 1-6, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2023.04.007>. Acesso em: 20 ago. 2025.

OGLESBEE, B; LORD, B. Gastrointestinal diseases in rabbits. In: QUESENBERRY, K. E.; ORCUTT, C. J.; MANS, C.; CARPENTER, J. W. **Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery**. 4.ed. Saint-Louis: Elsevier/Saunders, 2021. p. 174-187.

QUESENBERRY, K. E.; PILNY, A. A.; ST-VINCENT, R.S. Lymphoreticular Disorders, Thymoma, and Other Neoplastic Diseases. *In*: QUESENBERRY, K. E.; ORCUTT, C. J.; MANS, C.; CARPENTER, J. W. **Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery**. 4.ed. Saint-Louis: Elsevier/Saunders, 2021. p. 258-269.

RITTER, J. M. *et al*. Cutaneous Lymphomas in European Pet Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). **Vet. Pathol.**, v. 49, n. 5, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0300985811432352> Acesso em: 20 ago. 2025.

ROBERTSON, J. A. *et al*. Clinical and pathological findings of rabbits with lymphoma: 16 cases (1996-2019). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 260, n. 9, p. 1-10, 2022. DOI: 10.2460/javma.21.03.0122. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.21.03.0122> . Acesso em: 25 ago. 2025.

TINKEY, P. T.; UTHAMANTHIL, R. K.; WEISBROTH, S. H. Rabbit Neoplasia. *In*: SUCKOW, M. A.; STEVENS, K. A.; WILSON, R. P. **The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents**, 2012. p. 447–501.

ZEELAND, Y. V. Rabbit Oncology: Diseases, Diagnostics, and Therapeutics. **Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.**, v. 20, n.1, p. 135-182, 2017. DOI: 10.1016/j.cvex.2016.07.005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvex.2016.07.005> Acesso em: 16 ago. 2025

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).