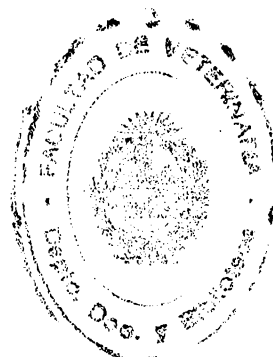


UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA

LINFOMA FELINO

Por

Nicolás GIRRETA LESCANO
Victoria SORRIBA BURGOS



TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
(Orientación Medicina) *Nicolás Girreta Lescano*

MODALIDAD Revisión Monográfica.

MONTEVIDEO
URUGUAY
2006

060 TG
Linfoma felino
Girreta Lescano, Nicolás

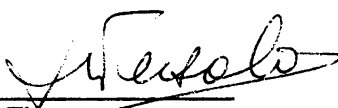


TESIS aprobada por:

Presidente de Mesa:

Nombre completo Firma

Segundo Miembro (Tutor):

M^o TERESA SALA 
Nombre completo Firma

Tercer Miembro

Nombre completo Firma

Co-tutor:

Nombre completo Firma

Fecha:

Autores:

Br. Nicolás Girreta Lescano.



Br. Victoria Serriba Burgos

AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias, amigos y a todos quienes estuvieron involucrados de una manera u otra desde el primer día de facultad hasta la culminación de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|-----|
| PÁGINA DE APROBACIÓN..... | II |
| AGRADECIMIENTOS..... | III |
| LISTA DE CUADROS Y FIGURAS..... | VI |
| | |
| 1. <u>RESUMEN (SUMMARY)</u> | 1 |
| | |
| 2. <u>INTRODUCCIÓN</u> | 2 |
| | |
| 3. <u>RECORDATORIO DEL SISTEMA LINFÁTICO</u> | 4 |
| 3.1. <u>GENERALIDADES</u> | 4 |
| 3.2. <u>LINFADENOPATIAS</u> | 5 |
| 3.2.1. <u>Definición</u> | 5 |
| 3.2.2. <u>Patogenia</u> | 5 |
| 3.3. <u>EVALUACION DEL PACIENTE CON LINFADENOPATIA</u> | 5 |
| 3.3.1. <u>Hematología y Bioquímica sérica</u> | 6 |
| 3.3.2. <u>Anormalidades radiológicas y ecográficas</u> | 6 |
| 3.3.3. <u>Aspirados ganglionares</u> | 6 |
| | |
| 4. <u>LINFOMA</u> | 7 |
| 4.1. <u>DEFINICION</u> | 7 |
| 4.2. <u>EPIDEMIOLOGIA</u> | 7 |
| 4.3. <u>FACTORES DE RIESGO</u> | 8 |
| 4.3.1. <u>Virus de la Leucemia Felina (VLeF)</u> | 8 |
| 4.3.1.1. <u>Patogenia</u> | 10 |
| 4.3.2. <u>Virus de Inmunodeficiencia Felina (VIF)</u> | 10 |
| 4.3.2.1. <u>Patogenia</u> | 10 |
| 4.4. <u>CLASIFICACION ANATOMICA Y PRESENTACIONES CLINICAS</u> | 11 |
| 4.4.1. <u>Linfoma Mediastinal</u> | 11 |
| 4.4.2. <u>Linfoma Alimentario</u> | 11 |
| 4.4.3. <u>Linfoma Multicéntrico</u> | 13 |
| 4.4.4. <u>Linfoma Extranodal</u> | 14 |
| 4.4.4.1. <u>Linfoma Renal</u> | 14 |
| 4.4.4.2. <u>Linfoma Espinal</u> | 14 |
| 4.4.4.3. <u>Linfoma Cutáneo</u> | 15 |
| 4.4.4.4. <u>Linfoma Ocular</u> | 16 |
| 4.4.4.5. <u>Linfoma Nasal</u> | 17 |
| 4.5. <u>DIAGNOSTICO</u> | 18 |
| 4.5.1. <u>Laboratorio clínico</u> | 19 |
| 4.5.1.1. <u>Anormalidades Hematológicas</u> | 19 |
| 4.5.1.2. <u>Anormalidades Hemostaticas</u> | 20 |
| 4.5.1.3. <u>Gammopatía Monoclonal</u> | 20 |
| 4.5.2. <u>Imagenología</u> | 20 |
| 4.5.3. <u>Citología e Histopatología</u> | 21 |

| | |
|--|----|
| 4.5.4. <u>Diagnóstico diferencial</u> | 23 |
| 4.6. <u>ESTADIFICACIÓN CLINICA</u> | 24 |
| 4.7. <u>TRATAMIENTO Y PRONOSTICO</u> | 25 |
| 4.7.1. <u>Quimioterapia Sistémica en Gatos con Linfoma</u> | 26 |
| 4.7.2. <u>Reinducción o Tratamiento de Rescate</u> | 27 |
| 4.7.3. <u>Tratamiento del Linfoma Extranodal</u> | 29 |
| 4.7.3.1. Linfoma alimentario..... | 29 |
| 4.7.3.2. Linfoma neural..... | 30 |
| 4.7.3.3. Linfoma ocular..... | 30 |
| 4.7.3.4. Linfoma Cutáneo..... | 30 |
| 4.7.4. <u>Protocolos de bajo presupuesto</u> | 31 |
| 4.7.5. <u>Radioterapia</u> | 32 |
| 4.7.5. <u>El futuro en el tratamiento del linfoma</u> | 32 |
| | |
| 5. <u>CONCLUSIONES</u> | 33 |
| | |
| 6. <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> | 34 |

TABLA DE CUADROS

| | |
|--|----|
| Cuadro I. Estadios clinicos del linfoma felino..... | 2 |
| Cuadro II. Caracteristicas del linfoma felino por sitio anatómico..... | 7 |
| Cuadro III Diagnósticos diferenciales comunes para el linfoma..... | 23 |
| Cuadro IV. Sistema de estadificación clinica para el linfoma felino..... | 24 |
| Cuadro V. Indicadores de pronóstico en el linfoma felino..... | 25 |
| Cuadro VI. Protocolo de quimioterapia combinada de la Universidad de Winsconsin-Madison para gatos con linfomas..... | 28 |
| Cuadro VII. Protocolos quimioterapicos..... | 29 |
| Cuadro VIII. Protocolos “de bajo presupuesto”..... | 31 |

TABLA DE FIGURAS

| | |
|---|---|
| Figura 1 Estructura básica del virus de la leucemia felina..... | 9 |
|---|---|

1. RESUMEN

El linfoma (linfosarcoma) es el tumor hematopoyético más común en perros y gatos; se define como la proliferación de células linfoides malignas que compromete primariamente ganglios linfáticos y otros órganos sólidos como hígado o bazo.

La ocurrencia del linfoma felino se relaciona firmemente con la infección por virus de leucemia felina (ViLeF) y de inmunodeficiencia felina (VIF).

El linfoma es el tumor hemolinfático mas frecuente en los felinos con una incidencia entre un 60 a 90% de todos los cánceres hemolinfáticos en esta especie.

Según su forma de presentación clínica un tercio de los linfomas son mediastínicos, un tercio son digestivos y el tercio restante se divide entre las presentaciones multicéntricas y extranodales.

Generalmente se detectan dos picos de presentación: a los dos años y en gatos mayores de 8 años.

El paciente con linfoma a menudo padece una variedad de enfermedades concurrentes. Los signos clínicos asociados con el linfoma son inespecíficos. Sin embargo, el diagnóstico de linfoma es posible. El clínico debe considerar la posibilidad de que algunos o aún la totalidad de los signos clínicos del paciente pueden ser secundarios a una enfermedad concurrente no maligna.

1. SUMMARY

The lymphoma (Lymphosarcoma) is the most common hematopoietic tumor in dogs and cats; it is defined as a malignant cells proliferation that involves primary lymph nodes and other organs such as liver and spleen.

The occurrence of the feline lymphoma is strong related with the Feline leukemia virus (FeLV) and the feline immunodeficiency virus (FIV) infection.

The lymphoma is the most common hemolymphatic tumor in cats with an incidence of 60 to 90% of all hematolymphatic tumors in this species.

According with the clinic presentation, 1/3 of all lynphoma are mediastinic, 1/3 are digestive and 1/3 are represented by the multicentric and extranodal presentation.

Usually, two peaks of presentation are detected: at two years old, and in cats older than 8 years old.

The patient with lymphoma usually suffers of many concurrent illnesses. The clinical signs associated with lymphoma are unespecific. However, the diagnosis is possible. The veterinarian must consider that some or all clinical signs can be secondary of a non malignant concurrent illness.

2. INTRODUCCIÓN

El linfoma o linfosarcoma es el tumor hematopoyético mas frecuente en los felinos (90%) y representa aproximadamente un tercio de todos los tumores reportados en esta especie. (Pereira M. y col. 2002, Zoia, 2004)

Distintos trabajos consultados acerca del linfoma en felinos vinculan esta patología con el virus de la leucemia felina (VileF) así como también al virus de la Inmunodeficiencia felina (VIF). (Vail D. 2002, Soberano M. 2004).

Como característica, los gatos con linfoma Vilef – negativos son más seniles que los cancerosos VileF- positivos. Además la distribución anatómica de linfoma felino estaría relacionada con el estatus viral; de esta manera el 80% de los felinos con linfoma multicéntrico o mediastínico son VileF – positivo, mientras que solo un 25% de los linfomas alimentarios son positivos a esta patología viral. (Soberano M. 2004)

Según la bibliografía consultada la mayoría de los gatos con linfoma tienen una presentación clínica visceral y no presentan compromiso generalizado de los linfonódulos contrariamente a lo que sucede con los caninos.

El linfoma felino se localiza en algunos de los siguientes sitios: el aparato digestivo, el mediastino anterior, hígado, bazo y riñones. Los sitios menos frecuentes son la piel, ojos y sistema nervioso central. Diversos investigadores han clasificado los tipos de linfoma según su distribución anatómica en: Alimentario, mediastinal, multicéntrico y misceláneo o extranodal. (Soberano M. 2004)

En todos los pacientes felinos con linfoma debe realizarse la estadificación clínica, ya que permite valorar la extensión de la enfermedad de manera objetiva y es importante debido a que el estadio clínico afecta tanto el pronóstico como la probabilidad de toxicidad relacionada con el tratamiento.

Según la bibliografía el linfoma felino tiene 5 estadios clínicos (según la OMS para animales domésticos)

CUADRO I ESTADIOS CLÍNICOS DEL LINFOMA FELINO

| ESTADIO | CRITERIO |
|----------------|---|
| I | Ganglio linfático solitario |
| II | Múltiples ganglios linfáticos en un área regional |
| III | Linfadenopatía generalizada |
| IV | Hígado y/o bazo (con estadio III o sin el) |
| V | Afectación medular o sanguínea y/o cualquier órgano no linfoide (con estadio I o IV o sin el) |
| Subestadio a | Sin sintomatología |
| Subestadio b | Con sintomatología |

Vail M. D. (2002).

Esta enfermedad aparentemente no identifica predilecciones raciales o sexuales. (Vail D. 2002). En otro trabajo, se pudo comprobar que la castración reduce la incidencia del linfoma en las hembras felinas en un 40 – 50%. La edad de castración jugaría un rol importante en el control de la enfermedad y estaría relacionado con la epidemiología del ViLeF. (Soberano M. 2004).

La manifestación clínica del linfoma va a depender de los sitios anatómicos afectados. Los gatos con linfoma alimentario, exhiben grados variables de pérdida ponderal, pelaje desgredado, inapetencia, diarrea crónica y vómito. Los ejemplares con enfermedad mediastínica a menudo tienen aflicción respiratoria intensa debido a los efectos de una masa intratorácica o presencia de efusión pleural significativa. Los felinos con linfoma renal pueden presentarse a consulta con poliuria y polidipsia debido a falla renal secundaria. En el caso del linfoma nasal, son comunes la secreción nasal serosanguinolenta crónica, exoftalmos y deformación facial. La disfunción neurológica relacionada con el linfosarcoma espinal, por lo general exhiben un deterioro neurológico agudo después de un curso inicial insidioso. (Vail D. 2002).

Los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Realizar un amplio estudio bibliográfico sobre las características de presentación y formas clínicas del linfoma felino.**
- 2) Globalizar las diferentes hipótesis citadas por algunos autores, en los diversos trabajos de investigación, acerca de la etiología, fisiopatología y tratamiento de dicha enfermedad.**

3.-RECORDATORIO DEL SISTEMA LINFATICO

3.1 GENERALIDADES.-

El tejido hematopoyético está representado por un grupo de pequeños órganos y tejidos consistente en el timo, folículos linfoides, ganglios linfáticos y bazo. Una característica evidente de los cuatro tipos de tejidos linfáticos es que presentan poblaciones numerosas de linfocitos, puesto que son tejidos que participan en la producción de tales células o en las respuestas inmunitarias, o en ambos procesos. Las cuatro formas de tejido linfático con frecuencia se consideran como partes del sistema inmunitario. Además, los ganglios linfáticos forman parte del sistema linfático, o sea la parte del sistema vascular que se encarga de drenar la linfa.

La linfa se origina en el tejido intersticial que los capilares sanguíneos no pueden reabsorber. Después de pasar a los capilares linfáticos, el líquido excesivo es drenado por medio de un sistema de vasos linfáticos anastomosados hasta llegar a los conductos torácico y el linfático derecho, que son dos grandes vasos linfáticos que desembocan en la unión de las venas subclavia y yugular interna de las mitades corporales izquierda y derecha respectivamente. La linfa pasa de manera continua a los vasos sanguíneos, proveniente de los dos conductos linfáticos. Sin embargo, antes de que llegue al torrente sanguíneo, es preciso que se filtre por los ganglios linfáticos la linfa y cualquier antígeno extraño.

Los linfocitos pequeños son células inmunocompetentes recirculantes, la clave para la diferenciación de los linfocitos es el hecho de que adquieran una especificidad antigénica particular. Esta etapa se conoce como programación para el reconocimiento de antígenos y como resultado de ella cada linfocito pequeño adquiere la capacidad singular de reconocer a un antígeno específico. Además estas células pasan continuamente del torrente sanguíneo a la linfa y viceversa, proceso llamado recirculación.

Los linfocitos presentes en sangre y linfa son de dos tipos principales: Los linfocitos T y los que se originan en la médula ósea, Los linfocitos B.

Los órganos linfáticos (linfoides) se clasifican de manera amplia en:

- 1- centrales o primarios, como la médula ósea y el timo y
- 2- periféricos o secundarios, que es donde los linfocitos responden a los antígenos, como ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, otros tejidos linfoides propios de mucosas, e incluso la piel. (Cormack, 1988).

Los linfonódulos son estructuras encapsuladas ovoides cuyas funciones primarias son la filtración de la linfa y la recirculación de los linfocitos.

Las linfoglándulas palpables en los animales pequeños son las mandibulares, preescapulares, axilares, inguinales superficiales y poplíteas. Otros linfonódulos se vuelven palpables sólo cuando se agrandan e incluyen faciales, retrofaríngeos e ilíacos (o sublumbar). (Couto, 1992).

3.2 LINFADENOPATIAS

3.2.1 Definición

El termino linfadenopatía refiere al agrandamiento ganglionar. Linfadenopatía solitaria o aislada designa al agrandamiento de un ganglio aislado. Linfadenopatía regional describe la adenomegalia de más de una linfoglándula que drena un área anatómica dada; estos nódulos por lo regular están conectados. Linfadenopatía generalizada denota la afectación ganglionar multicéntrica que interesa más de una zona anatómica. Las linfadenopatías también se pueden clasificar en superficiales o profundas, de acuerdo a su localización anatómica. (Couto, 1992).

3.2.2 Patogenia

La adenomegalia suele ocurrir como una consecuencia de la proliferación de las células normales o la infiltración con células normales o anormales. Cuando las células normales proliferan dentro de un ganglio se aplica el termino *linfadenopatía reactiva*. La proliferación de las células linfoides o reticuloendoteliales normales se producen en respuesta de una variedad de estímulos, principalmente infecciosos e inmunológicos, aunque a veces el clínico se enfrentará con un paciente que no muestra un agente etiológico definido (linfadenopatía reactiva idiopática). Cuando los granulocitos o macrófagos inflamatorios predominan en el infiltrado ganglionar se emplea el término *linfadenitis* que por lo regular es secundaria a procesos infecciosos. Si predominan los neutrófilos la linfadenitis se considera supurativa; si el tipo celular dominante es el macrófago, la inflamación es granulomatosa; si hay neutrófilos y macrófagos, se prefiere la designación de linfadenitis piogranulomatosa.

Las linfadenopatías infiltrativas provienen del desplazamiento del tejido ganglionar normal por células neoplásicas o inflamatorias. Las neoplasias que asientan en los ganglios linfáticos pueden ser tumores hematopoyéticos primarios o masas secundarias (metastásicas) (Couto, 1992).

3.3 EVALUACION DEL PACIENTE CON LINFADENOPATIA

La presencia o ausencia de sintomatología sistémica también es de utilidad en la orientación diagnóstica de las adenomegalias generalizadas, porque las manifestaciones sistémicas graves son más típicas en ciertos estados (por ej., micosis sistémica, leishmaniasis, leucemias agudas) que en otros (linfoma, leucemia crónica). Los antecedentes de vacunaciones también deben ser conocidos, pues no es inusual observar una linfadenopatía reactiva generalizada poco después de una inmunización.

Cuando se evalúa un paciente con adenomegalia aislada o regional, se deberá prestar atención a la zona drenada por tales ganglios, ya que casi es segura la localización de la lesión primaria en dicha región.

Las características palpables del ganglio también son importantes. En la mayoría de los perros y gatos con linfadenopatía (sin importar su tipo) los ganglios linfáticos son más

firmes que lo usual, irregulares, indoloros, con temperatura normal al tacto (linfadenopatías frías) y no adheridos a los tejidos circundantes. La principal excepción a esta regla se presenta en los pacientes con linfadenitis en la cual los nódulos pueden ser mas blandos de lo normal, sensibles y calientes, y adheridos a las estructuras vecinas (linfadenopatía fija) las lesiones metastásicas y los linfomas con invasión extracapsular también se pueden presentar como linfadenopatías fijas.

Clínicamente, el tamaño de las linfoglándulas afectadas también son de interés. Una linfadenopatía marcada (tamaño ganglionar 5 a 10 veces el normal) se observa casi con exclusividad en la abscedación ganglionar y en linfomas. (Couto, 1992).

3.3.1 Hematología y Bioquímica sérica

La obtención de un hemograma completo y de los parámetros de la bioquímica sérica es de importancia, en particular cuando se estudia a un paciente con linfadenopatía generalizada. Los cambios en el hemograma pueden sugerir un proceso inflamatorio sistémico (leucocitosis neutrofilica, desvío a la izquierda y monocitosis) o un diagnóstico de neoplasia hematopoyética (presencia de blastos circulantes o linfocitosis pronunciada sugestiva de leucemia linfocítica crónica).

La anemia en los pacientes con adenomegalia puede suceder por un amplio conjunto de razones. La anemia de la enfermedad crónica se puede ver en los desordenes flogísticos, infeccioso o tumorales; la anemia hemolítica suele presentarse en casos de linfadenopatías hemoparasitarias; la anemia arregenerativa intensa aparece en gatos con procesos inducidos por el ViLeF.

La pancitopenia es corriente en los gatos con linfoma y leucemia y en gatos con patologías promovidas por el ViLeF. (Couto, 1992).

3.3.2 Anormalidades radiológicas y ecográficas

En líneas generales, las radiografías simples son de provecho en casos de adenomegalia regional profunda que interesa las cavidades torácica y abdominal.

La ultrasonografía es el procedimiento no invasivo que proporciona los mejores resultados en la evaluación de la linfadenopatía intraabdominal. Con esta técnica las linfoglándulas se pueden retratar y medir con precisión, de modo que se puede vigilar el progreso terapéutico. Sumado a esto, el muestreo guiado por ultrasonido puede ser efectuado en estos pacientes con mínimas complicaciones. (Couto, 1992).

3.3.3 Aspirados ganglionares

La evaluación citológica de los aspirados ganglionares proporciona al clínico el diagnóstico definitivo en los pacientes con linfadenopatías.

Los ganglios superficiales se pueden aspirar casi sin dificultad; sin embargo, la aspiración satisfactoria de los linfonódulos intratorácicos o intraabdominales requiere cierta pericia. La guía ultrasonográfica puede ser de utilidad en la obtención del espécimen deseado. Algunos ganglios intraabdominales (adenomegalia mesentérica o iliaca marcada) se aspiran fácilmente por la ruta transabdominal con el uso del aislamiento manual de la masa. (Couto, 1992).

4.-LINFOMA

4.1 DEFINICION

El linfoma, linfoma maligno o linfosarcoma, se define como una proliferación de células linfoides malignas que afectan principalmente a los ganglios linfáticos o a órganos sólidos, como el hígado o el bazo. (Vail, Thamm, 2007)

Esto diferencia entre linfomas y leucemias linfoides, las cuales se originan en la medula ósea. (Couto, 2005).

4.2 EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores hematopoyéticos (linfoide y mielode) corresponden aproximadamente a un tercio de todos los tumores en felinos. El rango de edad del desarrollo neoplásico es de 2 a 6 años, aunque generalmente la edad de presentación es de 3 años para gatos ViLeF- positivos y de 7 años para los ViLeF- negativos. (MacEwen, 2002, Vail 2002).

El ViLeF es la causa más común de tumores hematopoyéticos en gatos. Los gatos jóvenes tienden a ser ViLeF- positivos y presentar linfoma mediastinal, mientras que los gatos más viejos suelen ser ViLeF- negativos y presentar linfomas alimentarios. (MacEwen, 2002).

CUADRO II CARACTERISTICAS DEL LINFOMA FELINO POR SITIO ANATOMICO

| Sitio Anatómico | Frec. Relativa % | Edad | ViLeF- Positivo |
|------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| Alimentario | 50-70 | Geronte (10-14 años) | Reducido ($\leq 5\%$) |
| Multicéntrico | 10-25 | Depende estado ViLeF | Aprox. Un tercio |
| Mediastinal | 10-20 | Joven | Elevada ($> 80\%$) |
| Nasal | Casi 10 | Geronte | Reducido |
| Renal | 5-10 | Mediana-avanzada | Reducido- moderado |
| Otros | 5-25 | Mixta | mixto |

Los estudios previos comunicaban que las formas mediastínica y multicéntrica predominaban y que estaban representadas por gatos mas jóvenes ViLeF- positivos. Los nuevos informes documentan que en la actualidad, el linfoma afecta primariamente a gatos mas adultos ViLeF – negativos y que predomina la forma alimentaria. , (Vail 2002).

Las células tumorales de gatos ViLeF – positivos y negativos, expresan antígenos de membrana celular tumor específico sobre su superficie, conocidos como antígenos de membrana celular asociados a oncornavirus felino (FOCMA), lo que indica que ambos han sido expuestos a ViLeF. (Vonderhaar, Morrison, 2003).

Existe evidencia de que el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF), incrementa la incidencia de linfoma en gatos. La infección única con VIF esta asociada a un incremento en el riesgo del desarrollo de linfoma por inmunosupresión y activación de las vías oncogénicas.

Además la coinfección con ViLeF, potenciaría el desarrollo de desordenes linfoproliferativos. (MacEwen, 2002).

Los gatos infectados con VIF tienen un riesgo 6 veces mayor de desarrollar linfoma y en los gatos coinfectados con ViLeF y VIF, el riesgo se incrementa 75 veces mas. (Couto, 2005)

En otro trabajo, se pudo comprobar que la castración reduce la incidencia de linfoma en las hembras felinas en un 40-50%. La edad de la castración jugaría un rol importante en el control de la enfermedad y estaría relacionado con la epidemiología del ViLeF. (Soberano, 2004).

La frecuencia de presentación de las diferentes formas anatómicas varia según la zona geográfica; esto puede reflejar una prevalencia distinta de las cepas de ViLeF, diferencias de orden genético o criterios disímiles usados para la clasificación (Hardy, 1981).



4.3 FACTORES DE RIESGO

4.3.1 Virus de la Leucemia Felina (ViLeF)

El virus de leucemia felina es un retrovirus exógeno (antes oncornavirus), con cadena sencilla de RNA protegida por una envoltura de lipoproteína. A diferencia de los retrovirus endógenos, el de la leucemia felina se transmite en forma horizontal y no lo transfieren células germinales. Se replica dentro de muchos tejidos, incluso de médula ósea, glándulas salivales y epitelio respiratorio. No es citopático y escapa de la célula brotando de la membrana celular. (Cotter, 1993)

Luego de penetrar las mucosas ocular, nasal o respiratoria, el ViLeF se une a las células mononucleares submucosas con receptores de superficie para el virus. Después del ingreso celular, la ADN polimerasa dependiente del ARN viral es empleada para sintetizar copias de ADN, las que se insertan en el ADN de la célula infectada.

La información necesaria para la síntesis viral y transformación esta presente en todas las células infectadas. Si no se genera una respuesta inmune adecuada, ocurre la amplificación del virus en los centros germinales sistémicos, infección de los precursores mielocíticos y megacariocíticos, invasión epitelial diseminada y excreción del virus. (Lane, Kornegay. 1993).

Un antígeno de membrana que se designa como de membrana celular de oncornavirus felino (FOCMA) se observa en las células malignas, (fig.1), pero no se presenta en todas las otras células del cuerpo, aún en las infectadas por virus de leucemia felina. Los gatos con altos títulos de anticuerpos contra este antígeno resisten leucemia o linfoma, sin importar si son positivos o negativos al virus de leucemia. Los títulos de antígeno cambian con el tiempo y la inmunidad disminuye sin estimulación inmune continua. El antígeno de membrana celular de oncornavirus felino (FOCMA) por sus siglas en inglés, en apariencia es una porción codificada en forma viral de gp70 del virus de leucemia felino endógeno, que se expresa cuando el virus se integra de algún modo para activar la secuencia endógena latente. (Cotter, 1993)

Estructura del FeLV

FOCMA

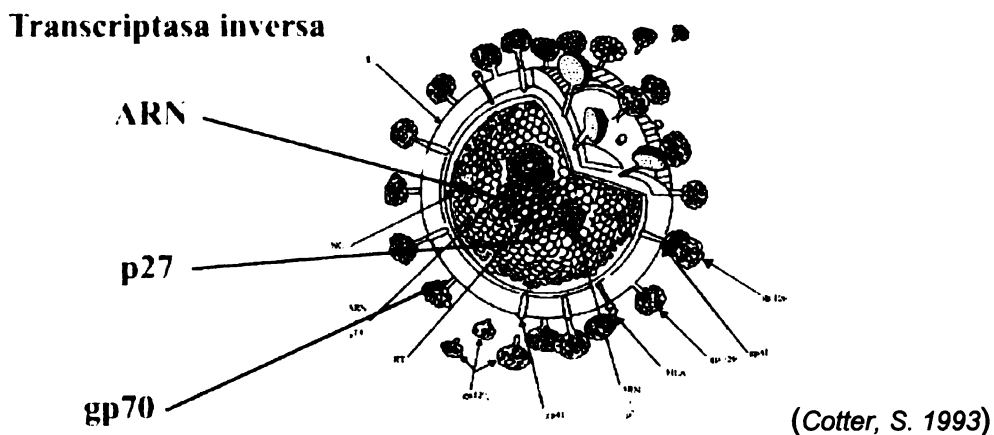


Figura 1: Estructura básica del virus de la Leucemia Felina

El virus de la leucemia felina se considera la causa prevalente más importante de la enfermedad y muerte en gatos domésticos. El virus, que se disemina por contagio entre los gatos, no prefiere raza o sexo. La transmisión de uno a otro animal ocurre en forma primaria por la saliva y la concentración del virus en ésta es mayor que en el plasma. También hay grandes concentraciones del virus en secreciones respiratorias. Los gatos virémicos eliminan virus en forma constante; sus niveles en saliva y sangre de gatos virémicos sanos son tan altos como en animales virémicos con leucemia o linfoma. Parece que por orina, heces y pulgas la diseminación es menor.

Para su diseminación entre los gatos se requiere contacto directo, cercano y prolongado, porque el virus no sobrevive en el ambiente durante un tiempo prolongado. La envoltura viral es liposoluble y susceptible a los desinfectantes, jabones, calor y resequedad. (Cotter, 1993)

4.3.1.1 Patogenia

La infección inicial se caracteriza por malestar y linfadenopatía de hiperplasia linfocítica. Si no interviene la respuesta inmune durante varias semanas, el virus se disemina de la médula ósea a células hematopoyéticas precursoras.

Cuando el número de células productoras del virus es muy pequeño, la cantidad de anticuerpos disminuye, lo que permite la proliferación de células infectadas por el virus. Esta fluctuación continúa y el gato permanece sano a menos que falle la respuesta inmune en detener la producción de virus o hasta que un clono transformado de células cause un tumor negativo al virus. (Cotter, 1993)

4.3.2 Virus de Inmunodeficiencia Felina (VIF)

El virus de la inmunodeficiencia felina (VIF) pertenece a la subfamilia lentivirus de los retrovirus.

Los gatos machos tienen casi tres veces más probabilidad de ser infectados con el VIF que las hembras. Los Gatos vagabundos tienen un mayor riesgo de infección que los estrictamente caseros. La prevalencia de infección se incrementa con la edad, siendo el promedio de 5 años al momento del diagnóstico. La mayor prevalencia masculina se puede atribuir a su mayor agresión territorial y número desproporcionado de heridas por mordeduras.

El virus se transmite con eficiencia a través de heridas por mordeduras porque el virus se excreta en la saliva de los gatos infectados. (Gaskell, Dawson, 2002)

4.3.2.1 Patogenia

A diferencia de los linfocitos humanos infectados con HIV, que se restringe a las líneas CD4+, el VIF hace una infección lítica de los linfocitos T CD4+ (asistentes) y CD8+ (citotóxicos) felinos.

Además de la infección linfocitaria y perturbación de su función, el VIF también infecta a macrófagos, megacariocitos y células mononucleares de la médula ósea. Los macrófagos se consideran el principal reservorio del HIV en las personas infectadas y probablemente tengan una función similar en los gatos VIF positivos.

Las enfermedades asociadas con VIF no se pueden distinguir clínicamente de las inmunodeficiencias resultantes del Virus de Leucemia Felina (ViLeF).

Los gatos con VIF a menudo tienen problemas respiratorios, gastrointestinales y cutáneos crónicos acompañados de linfadenopatía. El desarrollo de infecciones oportunistas, emaciación significativa y depleción linfoidea indica la progresión hacia el SIDA (Gaskell, Dawson, 2002)

4.4 CLASIFICACION ANATOMICA Y PRESENTACIONES CLINICAS

Diversos investigadores han clasificado los tipos de linfoma según su distribución anatómica en: alimentario, mediastinal, multicéntrico y misceláneo o extranodal. Algunos autores clasifican el linfoma renal como una entidad patológica aparte.

4.4.1 Linfoma Mediastinal

Los pacientes con linfoma mediastinal o tímico tienden a ser jóvenes y tener entre 2 y 3 años y a ser positivos al test de ViLeF. En los gatos este tumor generalmente compromete los ganglios mediastinales craneales y caudales más que el timo. Los signos clínicos en los gatos con esta forma anatómica por lo regular son de comienzo agudo y abarcan disnea, tos, intolerancia al ejercicio, regurgitación, disfagia, y anorexia. El tórax puede no ser compresible en el examen físico del paciente. En algunas ocasiones se puede observar síndrome de Horner uni o bilateral por compresión del nervio simpático y edema de la cabeza por compresión de vena cava craneal. (Cotter, 1993. MacEwen, 2002)

La efusión pleural es común y secundaria a esta tumoración contribuyendo a los signos clínicos. En muchos de los casos la toracocentesis revela la presencia de un derrame serohemorrágico a francamente hemorrágico con abundancia de células linfoides neoplásicas. En ocasiones se presenta quilotórax debido a la erosión tumoral del conducto torácico.

La presencia de una masa mediastinal en un gato joven es fuertemente sugestiva de linfoma (Couto, 1992) y en ocasiones puede palparse en ventral de cuello. (MacEwen, 2002)

4.4.2 Linfoma Alimentario

El LSA gastrointestinal, definido como el desarrollo de linfocitos neoplásicos en el canal alimentario o linfonódulos mesentéricos, es una de las cuatro formas anatómicas comúnmente reconocidas en el gato. Loar revisó cerca de 1000 casos de LSA felino comunicados en la bibliografía mundial y encontró que el digestivo es la segunda forma anatómica más corriente. Como característica, los gatos con LSA alimentario u otros LSA ViLeF – negativos son más seniles que los cancerosos ViLeF – positivos. La edad media de los gatos afectados con LSA alimentario es de 11 años. No se determinaron predilecciones sexuales ni raciales. (Couto, 1992, Davenport, 1993).

El LSA gastrointestinal, toma origen en el tejido linfoide asociado al intestino o linfoglándulas mesentéricas y es de tipo células B. Puede ser nodular o difuso; las formas citológicas frecuentes son linfoblástica, prolinfocítica e histiocítica. El estómago, intestino delgado, intestino grueso y linfonódulos mesentéricos son los asientos mas regulares del LSA digestivo.; también se pueden afectar el hígado, bazo, cavidad bucal, páncreas y esófago. (Davenport, 1993).

El sitio más afectado es el intestino delgado (50%), luego el estómago (25%), seguido de la unión ileocecológica y colon. (MacEwen, 2002)

Las manifestaciones del LSA gastrointestinal pueden ser muy variables, pero en general son referibles a la malabsorción u obstrucción. El curso a menudo es prolongado y clásicamente el comienzo de los signos clínicos es insidioso. Una exacerbación aguda del cuadro suele motivar la consulta al veterinario, pero un interrogatorio detallado por lo regular descubre la evidencia de enfermedad previa.

La sintomatología más ordinaria consiste en emesis intermitente, diarrea y anorexia parcial o completa. También son rutinarias la pérdida de peso, depresión y letargia. Rara vez, los propietarios informan sobre polifagia y estreñimiento. La hematoquecia y el tenesmo ocurren en el LSA colónico o rectal. Los gatos con lesiones digestivas anteriores pueden exhibir hematemesis, melena o vómito en proyectil. En los casos acompañados con úlceras gástricas o duodenales hay dolor durante la ingesta o adopción de una postura de "rezo" para mejorar la comodidad.

La malabsorción desarrolla como resultado de la infiltración difusa del intestino delgado con linfocitos neoplásicos. Se manifiesta con pérdida de peso, esteatorrea y heces voluminosas. La malabsorción también puede presentarse en relación con hipermultiplicación bacteriana en el intestino delgado. Esta proliferación de microorganismos surge como secuela de una motilidad alterada del intestino con infiltración difusa o por la obstrucción parcial creada por masas intraluminales aisladas o múltiples. La ictericia se detecta cuando hay oclusión ductal biliar parcial o completa por masas duodenales pancreáticas. La afectación hepática en el LSA digestivo es inusual pero puede fomentar ictericia, la hepatopatía concurrente no debe ser pasada por alto. (Davenport, 1993).

El linfosarcoma es la neoplasia más vulgar del hígado felino en ejemplares de todas las edades y sin importar su estado de VILeF. A pesar de las lesiones macroscópicas bastante obvias el examen histológico es necesario para confirmar la diagnosis. (Roth, 1993).

La distensión abdominal debida a la acumulación de líquido ascítico puede verse en gatos con enteropatía perdedora de proteína secundaria a infiltración entérica cancerosa grave. Asimismo, puede haber distensión abdominal en los gatos con peritonitis séptica resultante de la perforación de un asa intestinal tumoral.

Las masas abdominales se palpan con frecuencia y puede haber adenomegalia mesentérica. Los intestinos se perciben como "sogas" debido a la infiltración difusa de las células neoplásicas. Otras alteraciones físicas pueden abarcar palidez, ictericia, emaciación, consunción muscular, deshidratación, debilidad, manto desgrefado. (Davenport, 1993)

Una manifestación descubierta en forma reciente, es el linfosarcoma gastrointestinal epiteliotrófico de células T. El tumor está compuesto por grandes linfocitos granulares (GLG), esta variedad de linfoma alimentario es rara, y como su nombre lo indica tiene la característica de ser epiteliotrófica. (Soberano, 2004)

Este tipo de linfoma es poco frecuente de observar en los felinos, es muy agresivo y metastático, siendo pobre su respuesta al tratamiento con informe de supervivencia de 3 semanas en promedio. Estos son una población morfológicamente distintiva de linfocitos T caracterizados por abundante citoplasma y prominentes granulaciones azurófilas. La mayoría de estos tumores se originan en el tracto gastrointestinal,

especialmente en el yeyuno y ganglios mesentéricos y una masa intraabdominal que es usualmente detectada a la palpación.

En el examen clínico se observa anorexia, letargo, vómitos y/o diarrea.

Las anomalías de laboratorio frecuentemente asociadas a esta enfermedad son generalmente leucocitosis, hipocalcemia, aumento de la actividad de ALT. Los estudios realizados en gatos con este tipo de linfoma siempre fueron negativos al virus de la Leucemia felina. (Wellman y col., 1992, Vonderhaar, Morrison, 2003).

Una característica interesante de destacar en cuanto a los linfocitos granulares es que no se ven con mucha frecuencia en sangre y médula ósea en gatos normales, pero cuando aparecen sus granulaciones son generalmente pequeñas y con formas irregulares. Es altamente sugestivo que las células T citotóxicas o los NK (Natural Killer) den origen a estas neoplasias en felinos, al igual que lo hacen en el hombre y la rata (Wellman y col., 1992).

4.4.3 Linfoma Multicéntrico

Esta forma tumoral se caracteriza por la afección de órganos hemolinfáticos sólidos, incluidos los ganglios superficiales y profundos, hígado, bazo y/o médula ósea. El 80% de los gatos con LSA multicéntrico son ViLeF-positivos y muestran FOCMA sobre la superficie de las células tumorales. La edad promedio en la presentación es de 4 años. Las manifestaciones clínicas y físicas son variables y relacionadas en forma directa con el volumen y la localización tumoral.

Un elevado porcentaje de casos es asintomático pero en otros se pueden advertir signos inespecíficos tales como anorexia, letargia y pérdida ponderal. La linfadenopatía indolora generalizada por lo regular es descubierta por el propietario durante el acicalamiento de rutina, las anomalías físicas incluyen adenomegalia superficial o profunda, regularmente con más de 2 ganglios afectados. Los linfonódulos están considerablemente agrandados (4 a 10 veces el tamaño normal) hasta el punto que alguno de ellos se notan a la inspección. Los nódulos son firmes, no fijados a los tejidos vecinos e indoloros. La hepatomegalia, la esplenomegalia y el agrandamiento tonsilar también son alteraciones ordinarias. La afección extraganglionar es relativamente corriente en esta forma anatómica; en consecuencia en todos los casos se deben evaluar cuidadosamente los ojos, riñones y SNC (asientos extranodales comunes) (Couto, 1992).

Debido a que se da una adenomegalia en gatos jóvenes es importante distinguirlo de una hiperplasia nodular debido a una enfermedad de origen infeccioso. (MacEwen, 2002)

4.4.4 Linfoma Extranodal

Los linfomas extraganglionares pueden originarse de un linfocito aislado; por lo tanto, pueden afectar cualquier órgano o tejido corporal. Las formas extranodales representan menos del 10% de todos los linfomas. Los sitios extraganglionares comunes en el gato abarcan los ojos, riñones, tegumento, SNC y SNP y vías respiratorias superiores. (Couto, 1992)

4.4.4.1 Linfoma Renal

El linfoma renal es la neoplasia primaria más común en el gato, (Vonderhaar, Morrison, 2003) es un tumor maligno que se compone de linfocitos anormales en varias etapas de la madurez, en los felinos por lo general son linfocíticos o histiocíticos, no hay diferencias clínicas dentro de estas formas, excepto que el linfocítico es más frecuente en animales más viejos y progresa con mayor lentitud, el histiocítico por lo general progresa con mayor rapidez, llega a sitios extralinfáticos como la piel y afecta menos la sangre o médula que otras formas linfoblásticas. (Ruelas, García Marquez, 2005).

La edad de presentación ronda los 7 años y el 50% de los gatos es positivo al ViLeF. (Vonderhaar, Morrison, 2003). Los signos clínicos son inespecíficos (anorexia letargia y vómitos) y son debidos a la disfunción renal o al tamaño tumoral. A la palpación abdominal podemos encontrar renomegalia unilateral o bilateral generalmente con la superficie renal irregular. Un perfil bioquímico ayuda a detectar la azoemia y la hiperfosfatemia, la densidad urinaria tiende a ser isostenúrica. (Vonderhaar, Morrison, 2003 Ruelas, García Marquez, 2005). La uremia se desarrolla secundariamente por infiltración severa de células tumorales dentro de los riñones. (Ruelas, García Marquez, 2005)

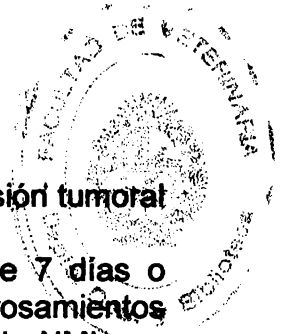
4.4.4.2 Linfoma Espinal

El SNC está incluido en la categoría de varios o sin clasificación. La afectación medular es más común, pero el cerebro puede ser alcanzado por la invasión neoplásica.

El LSA espinal felino es una enfermedad de gatos jóvenes, el 71% de los casos en nuestros datos retrospectivos tenía 3 años o menos en el momento del diagnóstico, siendo la mayoría de los gatos ViLeF-Positivos. Los afectados por lo regular exhiben deterioro neurológico agudo después de un curso inicial insidioso, (Lane, Kornegay 1993)

Los tumores asentaron con mayor predominio entre las vértebras T3-L4. Las lesiones cervicales fueron raras. (Lane, Kornegay 1993, Vonderhaar, Morrison, 2003).

Las neoplasias del SNC se clasifican como primarias o secundarias, dependiendo del tipo celular predominante y localización tumoral. Seguido del meningioma el Linfoma se reporta como la segunda causa tumoral que involucra al SNC en gatos. (MacEwen, 2002) Aún no se estableció si el linfosarcoma en el espacio epidural debe clasificarse como primario o secundario. No se informó sobre la existencia de tejido linfático no canceroso en el canal vertebral. Los canales linfáticos epidurales y el tejido hematopoyético extramedular fueron citados como un posible anclaje para el desarrollo del LSA primario del raquis.



La disfunción neurológica relacionada con LSA epidural se debe a la expansión tumoral gradual con la posterior compresión medular, radicular o vascular

Ataxia, paraparesis asimétrica e hiperpatía focal que progresaron durante 7 días o menos fueron las manifestaciones más vulgares. La afectación de los engrosamientos braquiales o lumbosacro y raíces nerviosas produce signos de disfunción de NMI que incluye hiporeflexia o arreflexia, hipotonía o atonía y parálisis o paresia. La sensación por lo regular también disminuye. Los signos de lesión radicular como claudicación e hiperpatía en la extensión del hombro se observaron en solo 1 de 4 gatos con daño radicular cervical. . (Lane, Kornegay 1993).

En hallazgos de necropsia se pudo comprobar el compromiso renal y de medula ósea en pacientes que fueron diagnosticados con linfoma espinal. (MacEwen, 2002)

4.4.4.3 Linfoma Cutáneo

El linfoma cutáneo (linfoma maligno, linfosarcoma, neoplasia linforreticular, linfomatosis o sarcoma de células reticulares) es una neoplasia maligna poco común del gato y por lo general son VileF-negativo. (Muller, Kirk's, 2002)

En el nivel histológico y clínico, el linfoma puede dividirse en las formas No epiteliotrópica y epiteliotrópica. Las formas no epiteliotrópicas se originan en el linfocito B mientras que las epiteliotrópicas derivan de los linfocitos T. (Muller, Kirk's, 2002, MacEwen, 2002)

Linfoma no epiteliotrópico.

El linfoma no epiteliotropo se presenta en perros y gatos añosos sin predilección sexual. (Muller, Kirk's, 2002, MacEwen, 2002).

El linfoma no epiteliotropo casi siempre es generalizado o multifocal y con una variedad de manifestaciones tegumentarias. En casi todos los casos se observan nódulos: son firmes, dérmicos o subcutáneos, a menudo alopecicos y rojos o purpúricos. La eritrodermia exfoliativa se presenta en cerca del 20% de los casos, pero el prurito y afección de mucosa bucal son raros. En ocasiones las lesiones asumen formas atípicas, arciformes o serpiginosas. Rara vez los perros y gatos pueden tener lesiones cutáneas solitarias. Los afectados por lo regular tienen signos de enfermedad sistémica. Muy pocas veces este linfoma se asocia con gamapatías mono o biclonales, hiperviscosidad sérica o hipercalcemia.

En el nivel histológico los linfomas no epiteliotrópicos se caracterizan por infiltración difusa dérmica y subcutánea de linfocitos malignos. Estos linfocitos malignos son linfocíticos (bien o mal diferenciados), linfoblásticos o histiocíticos.

El manejo clínico del linfoma no epiteliotrópico por lo general es insatisfactorio. (Muller, Kirk's, 2002)

Linfoma epiteliotrópico.

El Linfoma epiteliotrópico es un tumor cutáneo poco común en perros y gatos. Los linfomas epiteliotrópicos se originan por lo general en los linfocitos T. En la mayoría de los casos la etiología es desconocida. Hay controversias respecto de si la micosis

fungosa humana, el linfoma epiteliotrópico (célula T) prototípico, comienza como un proceso reactivo o neoplásico.

El linfoma epiteliotrópico de los gatos y perros es de etiología desconocida y todos los gatos afectados son ViLeF – negativos. En fecha reciente, el ADN tumoral fue extraído de un gato con linfoma epiteliotrópico de células T, amplificado por provirus de ViLeF mediante reacción en cadena de la polimerasa, demostrando ser positivo.

Este estudio sugirió que el ViLeF puede intervenir en la etiología del linfoma epiteliotrópico felino, aun cuando los gatos sean negativos en los métodos rutinarios para la detección del antígeno viral.

El linfoma de células T cutáneo se caracteriza por la proliferación de linfocitos con propiedades fenotípicas y funcionales de células T asistentes. El linfoma de células T cutáneo comprende un espectro morbozo que incluye a la micosis fungosa y síndrome de Sézary. (Muller, Kirk's, 2002).

En un estudio retrospectivo de 9 gatos con linfosarcoma cutáneo, 5 presentaron masas solitarias, 4 presentaron lesiones múltiples o difusas y 1 fue clasificado como micosis fungosa. La progresión de la enfermedad en los gatos es similar a la de los perros pasando por lesiones como parches, placas y luego nódulos (Vonderhaar, Morrison, 2003).

4.4.4.4 Linfoma Ocular

En el linfosarcoma felino se observa mayor diversidad de manifestaciones oculares. El iris es el sitio más común de afección y el hallazgo característico es una masa elevada color carne que afecta el estroma. Podemos encontrar una inflamación acompañante mínima o hipema y exudado linfocítico en la cámara anterior. La afección puede ser bilateral. Puede estar afectado el segmento posterior del globo, observándose desprendimiento retinal exudativo, hemorragia retinal (generalmente cuando existe anemia) o corioretinitis focal. La papilitis resultante de la leucemia que afecta el nervio óptico se ha observado en gatos que presentan linfosarcoma espinal o epidural.

Un pequeño porcentaje de gatos con masas focales en el iris pueden ser negativos a la leucemia felina. Una biopsia por aspiración con aguja fina es diagnóstico si se encuentran linfocitos maduros e inmaduros.

Los tumores orbitarios son primarios o secundarios de acuerdo a la extensión del tumor desde los senos paranasales adyacentes o de la cavidad nasal. Los tumores orbitarios por metástasis de sitios lejanos son raros. (Szymanski, 1986)

En el gato generalmente observamos el linfoma retrobulbar que mayormente se da de forma unilateral y puede presentarse a consulta con diagnóstico presuntivo de glaucoma. Los hallazgos físicos pueden incluir exoftalmia, prolapso de la membrana nictitante y conjuntivitis o episcleritis. Además de glaucoma otros diagnósticos erróneos presentados en consulta pueden ser: absceso retrobulbar, meningioma del nervio óptico y otras neoplasias retrobulbares. (Elmslie, Ogilvie, 1994)

4.4.4.5 Linfoma Nasal

Los gatos con linfoma nasal se presentan a consulta con diagnóstico diferenciales de: Rinitis y sinusitis crónicas de base bacteriana o viral, Criptococosis, Pólipos inflamatorios, y otras neoplasias (por ej. Adenocarcinoma nasal).

Los signos clínicos y diagnósticos diferenciales pueden variar significativamente dependiendo de la localización. Los gatos con linfoma intranasal generalmente se presentan con signos de infección respiratoria crónica alta, estos pueden ser: estornudos, descargas nasales serosas a mucopurulentas, epífora y deformidad facial. (Elmslie, Ogilvie, 1994).

Los gatos ViLeF-positivos con este tipo de tumor usualmente desarrollaron enfermedad sistémica y se recomendaba terapia sistémica en lugar de un tratamiento local como la radioterapia. (Vonderhaar, Morrison, 2003).

4.5 DIAGNOSTICO

Para confirmar el diagnóstico de linfoma y evaluar la extensión de la enfermedad es esencial realizar procedimientos diagnósticos detallados antes de implementar el tratamiento. Estos proporcionan valores de base con los cuales pueden compararse y seguirse los cambios y anomalías que se desarrollen durante el curso de la terapia. Finalmente, en los pacientes felinos con linfoma es necesaria la evaluación clínica detallada para diagnosticar de forma definitiva la mayoría de los síndromes paraneoplásicos y enfermedades concurrentes pero no relacionadas. La base de datos mínima para cualquier gato sospechoso de linfoma debe estar compuesta por los siguientes procedimientos diagnósticos: hemograma completo, perfil bioquímico sérico y análisis de orina; pruebas serológicas para identificar infección por *ViLeF* y *VIF*; radiografías torácicas y abdominales, en dos incidencias; aspiración de médula ósea; y biopsia tisular para evaluación histopatológica. Los diagnósticos citológicos son aceptables cuando se obtienen a partir de efusiones pleurales o abdominales, o aspirados de la médula ósea, riñón o hígado.

Sin embargo, en los felinos debe tenerse cuidado cuando se interpretan los aspirados esplénicos o de ganglios linfáticos. La diferenciación citológica entre el linfoma y la hiperplasia linfoide pronunciada puede ser muy difícil y en algunos casos imposible.

En muchos animales pueden estar indicados análisis diagnósticos adicionales, en particular para los individuos más añosos. El hipertiroidismo es una enfermedad muy frecuente en los felinos gerontes y la medición de la concentración sérica de tiroxina probablemente deba ser considerada parte de la base de datos mínima en todos los pacientes mayores de 8 o 9 años.

Los perfiles de coagulación, necesarios en los gatos con evidencias manifiestas de hemorragia, también pueden estar indicados en los individuos asintomáticos que deben sobrellevar procedimientos diagnósticos invasivos, tales como biopsia con aguja guiada por ultrasonido y laparotomía exploratoria (Mauldin, Mooney, 2004).

La presencia o ausencia de sintomatología sistémica es de utilidad en la orientación diagnóstica de las adenomegalias generalizadas, porque las manifestaciones sistémicas graves son más típicas en ciertos estados (por ej., micosis sistémica, leishmaniasis, leucemias agudas) que en otros (linfoma, leucemia crónica). Los antecedentes de vacunaciones también deben ser conocidos, pues no es inusual observar una linfadenopatía reactiva generalizada poco después de una inmunización.

Cuando se evalúa un paciente con adenomegalia aislada o regional, se deberá prestar atención a la zona drenada por tales ganglios, ya que casi es segura la localización de la lesión primaria en dicha región.

Las características palpables del ganglio también son importantes. En la mayoría de los perros y gatos con linfadenopatía (sin importar su tipo) los ganglios linfáticos son más firmes que lo usual, irregulares, indoloros, con temperatura normal al tacto (linfadenopatías frías) y no adheridos a los tejidos circundantes. La principal excepción a esta regla se presenta en los pacientes con linfadenitis en la cual los nódulos pueden ser más blandos de lo normal, sensibles y calientes, y adheridos a las estructuras vecinas (linfadenopatía fija) las lesiones metastásicas y los linfomas con invasión extracapsular también se pueden presentar como linfadenopatías fijas.

Clínicamente, el tamaño de las linfoglándulas afectadas también son de interés. Una linfadenopatía marcada (tamaño ganglionar 5 a 10 veces el normal) se observa casi con exclusividad en la abscesión ganglionar y en linfomas (Couto, 1992).

4.5.1 Laboratorio Clínico

Los síndromes paraneoplásicos, son los signos sistémicos causados por efectos remotos del cáncer o sus metástasis. Es importante identificar y manejar los síndromes paraneoplásicos, ya que estos pueden incrementar la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer. Su aparición puede ser el primer signo de que el paciente padece cáncer y puede en algunos casos ser tan severos que impidan o compliquen la terapia del tumor primario, además, en algunos casos pueden indicar la recurrencia del cáncer. Los síndromes paraneoplásicos del gato con linfoma son los descritos a continuación:

4.5.1.1. Anormalidades hematológicas

Las anomalías paraneoplásicas pueden presentarse en todas las líneas celulares sanguíneas, eritrocitos, leucocitos o en plaquetas (descritas en anomalías hemostáticas).

Anemia: Es un hallazgo común de gatos con linfoma, especialmente en aquellos ViLeF positivo. Se ha reportado que el 68% de los gatos positivos a VileF tienen anemia. La anemia generalmente es normocítica normocrómica o anemia no regenerativa de enfermedad crónica (Vail, 2002). Este tipo de anemia puede ser causado por inflamación crónica asociada a la enfermedad, disminución de la vida media de los eritrocitos, metabolismo y almacenamiento anormal del hierro o respuesta disminuida de la médula ósea. La infección con ViLeF afecta directamente la médula ósea, causando enfermedades mielodisplásicas y aplasia eritrocitaria. Anemia hemolítica inmunomediada, con o sin trombocitopenia, puede estar presente (Vonderhaar y Morrison., 2003).

Leucocitosis: Una elevación en el conteo de leucocitos se ve frecuentemente en gatos con linfoma y puede deberse a la elaboración por el tumor de factores del crecimiento hematopoyéticos, estimulación local de médula ósea por células, malignas, etc. Leucocitosis con linfocitosis, debieran ser evaluados a través de frotis sanguíneos por el patólogo. La circulación de células linfoides anormales, indican afección de la médula ósea y en un estudio este hallazgo indicó peor pronóstico para la remisión (Vonderhaar y Morrison., 2003).

4.5.1.2. Anormalidades hemostáticas:

El cáncer puede afectar los componentes que intervienen en la hemostasis, como las plaquetas.

Trombocitopenia: es observada con menor frecuencia en gatos con linfoma. El conteo disminuido de plaquetas puede ocurrir secundariamente a la producción disminuida por la invasión directa de la medula ósea por linfocitos malignos (mieloptisis) (Vonderhaar y Morrison., 2003).

Hipercalcemia: La causa de hipercalcemia mas común es el cáncer, siendo mas frecuente en perros que en gatos con linfoma. La hipercalcemia puede darse por invasión de células malignas en hueso y medula ósea o por factores humorales circulantes, que estimulan la reabsorción de calcio renal. Los signos más comunes de hipercalcemia en gatos con linfoma incluyen anorexia, vómito, pérdida de peso y deshidratación. La hipercalcemia no ocasiona polidipsia y poliuria en gatos (Vonderhaar y Morrison., 2003).

4.5.1.3. Gammopatía monoclonal

La gammopatía monoclonal ha sido descrito en gatos con linfoma y ocurre primariamente por el incremento en la producción de IgG desde un clon de células productoras de inmunoglobulina. Los signos se asocian primariamente a la hiperviscosidad sérica resultando en anormalidades oftálmicas (daño retinal), neurológicas (convulsiones, depresión), hematológicas (anemia) y renales (proteinuria). Los signos clínicos en gatos con linfoma no son específicos e incluyen anorexia y letargia (Vonderhaar y Morrison., 2003).

4.5.2 Imagenología

Los patrones roentgenográficos en los gatos y perros con linfoma varían con las diferentes formas anatómicas pero en general son secundarios a linfadenopatía u organomegalía (hepatomegalia, esplenomegalia, renomegalia); en ocasiones, la infiltración de otros órganos, por ejemplo pulmones puede llevar al reconocimiento de signos radiográficos adicionales.

Los cambios radiográficos en los gatos y perros con linfoma multicéntrico comprenden linfadenopatías traqueobronqueal o esternal, o ambos; infiltrados pulmonares intersticiales, bronco alveolares o mixtos; efusión pleural; linfadenopatía intraabdominal (por ejemplo mesenterica o iliaca); hepatomegalia; esplenomegalia; renomegalia o masas intraabdominales. Rara vez se identifican lesiones esqueléticas líticas en los gatos con sospecha de linfoma, la mielografía esta indicada y en aproximadamente en el 75% de los casos un patrón extradural de compresión puede ser detectado. En los gatos y perros con linfoma mediastínicos, los cambios radiográficos por lo usual se restringen a la detección de una masa mediastínica anterior (o, más rara vez, posterior), con efusión pleural o sin ella. En los casos de linfoma alimentario, en ocasiones se reconocen anormalidades en las placas abdominales simples. Cuando se presentan

varían en carácter pero incluyen sobre todo hepatomegalia, esplenomegalia y masas medio abdominales. (Couto, 2005)

Cuando el clínico advierte la existencia de una masa por palpación es difícil diferenciar si se trata de una masa de origen intestinal, uno o varios linfonódulos neoplásicos o bien una masa de otro origen por ejemplo el bazo. (D'Anna, Gómez, 2006).

La radiografía de contraste positivo del canal gastrointestinal anterior suele revelar anomalías en la mayoría de los animales (irregularidades de la mucosa, defectos en el lleno luminal y engrosamiento mural e irregular, sugestivo de un proceso infiltrativo).

La ultrasonografía constituye una herramienta invaluable en la evaluación de los gatos y perros con sospecha y confirmación de linfoma intraabdominal. El procedimiento también es de utilidad en la evaluación de las masas mediastínicas en ambas especies. Los cambios en la ecogenicidad de los órganos parenquimatosos detectados con esta técnica suelen reflejar las alteraciones texturales secundarias a la infiltración neoplásica. Asimismo los órganos o estructuras linfoides agrandadas se reconocen sin dificultad con este estudio. (Couto, 2005). Recordemos que los linfonódulos no se visualizan ecográficamente en condiciones normales y en caso de infiltración linfomatosa los mismos se observan de un tamaño aumentado, de ecogenicidad disminuida. (D'Anna, Gómez, 2006).

En los gatos y perros con linfoma intraabdominal es habitual detectar varias anomalías ecográficas, las cuales incluyen hepatomegalia, esplenomegalia, cambios en la ecogenicidad del hígado o bazo (ecogenicidad mixta o áreas hipoecoicas múltiples), engrosamiento intestinal, Linfadenopatía, masas esplénicas y efusión. (Couto, 2005).

Otro tipo de infiltración descrita tanto en hígado como en bazo es la lesión en sacabocado. Este tipo de lesión es muy característica en el linfoma y se observan pequeñas imágenes miliares, nodulillares en el parénquima tanto hepático como esplénico distribuidas en forma generalizada. (D'Anna, Gómez, 2006).

La aspiración con aguja fina y biopsia también se realizan sin inconvenientes bajo la guía ecográfica. (Couto, 2005).

4.5.3 Citología e histopatología

La evaluación citológica de los aspirados ganglionares proporciona al clínico el diagnóstico definitivo en los pacientes con linfadenopatías.

Los ganglios superficiales se pueden aspirar casi sin dificultad; sin embargo, la aspiración satisfactoria de los linfonódulos intratorácicos o intraabdominales requiere cierta pericia. La guía ultrasonográfica puede ser de utilidad en la obtención del espécimen deseado. Algunos ganglios intraabdominales (adenomegalia mesentérica o ilíaca marcada) se aspiran fácilmente por la ruta transabdominal con el uso del aislamiento manual de la masa. Es importante aspirar un nódulo en el cual los cambios titulares sean representativos del proceso en marcha. Por ejemplo, no es aconsejable obtener una muestra de la linfoglándula más grande, ya que la necrosis central suele

resultar en la obtención de un espécimen no diagnosticado. Por otra parte, como la gingivitis clínica o subclínica es frecuente en los animales geriátricos, los ganglios submandibulares no deben ser aspirados rutinariamente porque en general son reactivos y pueden confundir el diagnóstico primario.

Se emplea una aguja hipodérmica calibre 22 a 25 (de 1 a 1 ½ pulgada), acopladas a una jeringa de 12 a 20 ml, la aguja se inserta en la masa y con el embolo se succiona. A fin de obtener suficientes células para una diagnosis citológica es necesario un minuto de 6 a 8 ml de succión. La aguja es redirigida dentro del ganglio y la maniobra se repite 2 o 3 veces. La succión debe ser liberada antes de retirar la aguja del tejido con el objeto de prevenir la aspiración del material dentro del barril de la jeringa, donde por lo regular es irre recuperable. La cantidad de las células contenidas dentro del eje de la aguja por lo general es suficiente para realizar 2 a 6 frotis en cubreobjetos. Las preparaciones se secan al aire y se tiñen con Wright o Giemsa. El colorante Diff-quick es rápido, práctico y conveniente para el uso en el consultorio.

Los ganglios linfáticos normales están compuestos principalmente por linfocitos pequeños (de 80 a 90% de todas las células); poca cantidad de macrófagos, linfocitos medianos o grandes, plasmocitos y mastocitos, también pueden ser observados. (Couto, 1992)

Los linfomas se caracterizan por el predominio de una población monomorfa de células linfoides inmaduras grandes; estas células por lo regular son voluminosas y tienen una proporción núcleo-citoplasma anormalmente reducida, cromatina grosera y nucléolos evidentes. (Couto, 2005; Vail, 2002).

En gatos con linfoma mediastinal, se puede realizar un aspirado por aguja fina de las masas sospechosas o la evaluación citológica del líquido pleural es suficiente para establecer el diagnóstico, este se diferencia del timoma ya que este último presenta preponderancia de linfocitos pequeños en oposición a los linfoblastos vistos en el linfoma.

En la forma alimentaria si se sospecha de linfoma gastrointestinal primario se debe realizar una biopsia en cuña a través de la serosa y la capa muscular, evitando la mucosa a través de laparotomía exploratoria, necesario para establecer el diagnóstico. Se debe tener cuidado con biopsias obtenidas por endoscopia, debido a la dificultad en la diferenciación entre enteritis linfoplasmocítica y linfoma difuso primario. La mayoría de los linfomas gastrointestinales tienen afección secundaria de linfonódulos mesentéricos, por lo que es adecuado una biopsia guiada por ultrasonido para obtener suficiente tejido para el diagnóstico. (MacEwen, 2002)

En la forma multicéntrica la afección extraganglionar es relativamente corriente; en consecuencia, en todos los casos se deben evaluar cuidadosamente los ojos, riñones y SNC. Los especímenes citológicos usualmente revelan una población monomórfica de linfocitos inmaduros. (Couto, 1992).

Se puede realizar análisis del LCR donde en un estudio se reveló que la mayoría de los gatos presentaron pleocitosis con elevada cantidad de proteínas; también en un 35-40% de los gatos se identificaron linfoblastos en el análisis del LCR. (MacEwen, 2002).

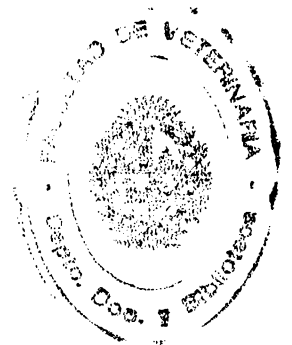
Para el linfoma cutáneo, biopsias con punch de 3 a 4 mm, deben ser tomadas evitando zonas infectadas, de las lesiones más representativas e infiltrativas, para obtener el diagnóstico. (MacEwen, 2002).

4.5.4 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial para el linfoma varía con la forma anatómica de la enfermedad. (Cuadroll). (Vail, 2002).

CUADRO III DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES COMUNES PARA EL LINFOMA

| Forma anatómica | Lista de posibilidades |
|-----------------------------|--|
| Linfadenopatía generalizada | Infecciones generalizadas Procesos inmunomediados Otros tumores hematopoyéticos Tumores metastáticos ganglionares Síndromes hiperplásicos reactivos benignos |
| Alimentario | Enteritis infiltrativa (plasmocítica/linfocítica) Neoplasias intestinales no linfoides Enteritis granulomatosa Tumores de cél. Redondas granulosas Tumor de células cebadas gastrointestinales |
| Cutáneo | Dermatitis infecciosa (Ej., piodermias generalizadas) Dermatitis inmunomediada (pénfigo) Otras neoplasias tegumentarias |
| Mediastínico | Timoma Tumor de la base cardíaca (quimiodectoma) Tumor tiroideo ectópico Granulomatosis linfomatoide pulmonar Enfermedad granulomatosa. |



4.6 ESTADIFICACION CLINICA

En todos los pacientes felinos con linfoma debe realizarse la estadificación clínica, de acuerdo a los resultados de los procedimientos de base (cuadro 1). La estadificación permite valorar la extensión de la enfermedad de manera objetiva y es importante debido a que el estadio clínico afecta tanto el pronóstico como la probabilidad de toxicidad relacionada con el tratamiento (Mauldin, Mooney., 2004).

CUADRO IV

Sistema de estadificación clínica para el linfoma felino:

Estadio clínico I: El animal tiene un solo tumor o en una misma región anatómica.

Estadio clínico II: El animal tiene un solo tumor pero con los linfonódulos regionales comprometidos. También se clasifican de esta manera aquellos felinos con 2 o más áreas nodulares o tumores en el mismo lado del diafragma (cavidad torácica o abdominal). También se los clasifica Estadio II a los linfomas que se caracterizan por presentar una masa intestinal primaria resecable.

Estadio clínico III: Dos o mas tumores nodales o extranodales en lados opuestos del diafragma; tumores paraespinales o epidurales; tumores abdominales primarios no resecables.

Estadio clínico IV: Incluye a los estadios anteriores con afectación inicial hepática o esplénica o ambas.

Estadio clínico V: Incluye los estadios anteriores con compromiso inicial del sistema nervioso central o medula ósea, o ambos.

Subestadio a: Sin signos sistémicos de enfermedad.

Subestadio b: Signos sistémicos de enfermedad.

En algunos estudios se ha demostrado que los casos felinos con signos de enfermedad asociados con linfoma (subestadio b) o estadios de enfermedad avanzados (estadios III, IV y V) poseen un peor pronóstico que aquellos con estadios tempranos (I y II). También es más probable que los gatos con enfermedad avanzada experimenten efectos colaterales relacionados con el tratamiento mas manifiestos, tales como mielosupresión (Mauldin, Mooney., 2004).

4.7. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Establecido el diagnóstico citológico o histopatológico de linfoma, el pronóstico y potenciales opciones terapéuticas deben analizarse con el propietario. Las tasas de remisión en gatos con linfoma tratados con diversos protocolos de quimioterapia son de alrededor del 65 al 75%. La mayor parte de los gatos con linfoma tratados con protocolos de quimioterapia combinada viven de 6 a 9 meses. Cerca del 20% de los gatos viven más de un año. Los tiempos de supervivencia aproximados en gatos con linfoma sin tratar son de 4 a 8 semanas. (Couto, 2005).

CUADRO V

INDICADORES DE PRONOSTICO EN LINFOMA FELINO

Indicadores de buen pronóstico:

- Carga tumoral pequeña
- ganglio linfáticos periféricos como primer sitio
- falta de lesión en órganos principales
- resultados normales o casi normales de cuenta sanguínea, análisis de orina y perfil sanguíneo

Indicadores de pronóstico adverso:

- anemia, granulocitopenia o trombocitopenia
- infiltración leucémica de la medula
- afección de los órganos principales con disfunción (p. ej. Linfoma renal con azoemia)
- linfoma espinal con parálisis completa de más de 24 hrs. de duración
- fiebre, sepsis, o infección local (p. ej. Estomatitis o infección respiratoria crónica)
- carga tumoral grande
- afección de piel
- debilidad grave o emaciación

Factores que no parecen afectar el pronóstico:

- edad
- forma de linfoma (ejem. Linfoblástica vs. Histiocítica)

(Cotter, 1993)

Probablemente el motivo más importante para la menor supervivencia en felinos es que las remisiones son de reinducción difícil una vez que ocurre el cáncer.

Asimismo, los procesos no linfomatosos asociados con los retrovirus que afectan a los gatos con linfoma también disminuyen los tiempos de supervivencia (la infección con el ViLeF es un factor pronóstico negativo en los gatos con linfoma).

Incluso si un paciente tiene linfoma nodal o extranodal de estadio 1 en la presentación, la diseminación sistémica suele ocurrir en semanas a meses después del diagnóstico. Por lo tanto, la base del tratamiento para el linfoma es la quimioterapia, considerando que es (o se da) una neoplasia sistémica. La cirugía o terapia radiante o ambos, pueden emplearse para tratar linfomas localizados antes o durante la quimioterapia.

El tratamiento de los felinos con linfoma se divide en varias fases o estrategias:

- Inducción de remisión,
- Intensificación,
- Mantenimiento
- Reinducción de remisión o “rescate”.

Enseguida después del diagnóstico, un protocolo combinado relativamente agresivo se emplea para inducir la remisión. Durante esta fase, que dura 6 a 8 semanas los animales son evaluados semanalmente, en cuyo momento se administra un antimitótico y se realiza el examen físico de rutina (con o sin hemograma completo).

Si al final de esta fase el paciente se considera en remisión completa (RC, todas las masas neoplásicas han desaparecido por completo), se inicia la fase de mantenimiento.

Durante esta fase, se emplea por ruta oral un protocolo consistente en tres drogas de modo que el animal requiere una vigilancia menos intensiva (una vez cada 6 a 8 semanas). Esta fase continua hasta la recurrencia tumoral (pérdida de la remisión), en cuyo momento se da comienzo a la fase de reinducción. Esta fase es similar a la de inducción, porque se utilizan tratamientos intensivos. Obtenida la remisión, se vuelve a comenzar un protocolo de mantenimiento que suele ser una modificación del original. Si al final de la fase de inducción el paciente no está en RC, se recomienda la intensificación con L-asparaginasa antes que se inicie la fase de mantenimiento.

(Couto, 2005).

4.7.1. Quimioterapia Sistémica en Gatos con Linfoma

Algunos protocolos de quimioterapia combinada para gatos se han presentado y revisado previamente (Cuadro VI). Se ha demostrado claramente que la suma de DOX a protocolos tipo COP (C, ciclofosfamida; O, vincristina; P, prednisona) es superior a protocolos COP solo en gatos. Sin embargo, en un estudio europeo, los gatos que recibieron COP presentaron remisiones y supervivencias comparables a las de los tratados con protocolos CHOP (C, ciclofosfamida; H, hidroxidaunorrubicina; O, vincristina; P, prednisona) en Norteamérica. Al contrario que en los perros, DOX no parece eficaz en monoterapia en los LSA felinos. En general los gatos no presentan unos porcentajes de respuestas tan altos o unas medianas de remisión y supervivencia tan elevadas como los perros. Los porcentajes de respuesta completa varían entre el 50% y el 75% y la mediana global de remisión y supervivencia es de 4 a 8 meses y de 6 a 8 meses, respectivamente. Sin embargo, un gran porcentaje de gatos (30% al 40%) que alcanzan una respuesta completa con la quimioterapia combinada disfrutan de una remisión global y tiempos de supervivencia superiores (p. ej., 2 años) a los observados en perros.

Un estudio preliminar reciente indica que los gatos con LSA digestivos de bajo grado pueden responder favorablemente y disfrutar de tiempos de supervivencia

comparables utilizando un protocolo oral de clorambucilo (15 mg/m² administrado diariamente durante 4 días repetido cada 3 semanas) y prednisona.

Los gatos con LSA de linfocitos grandes y granulados o tumores de leucocitos globulados tienden a responder peor a la quimioterapia, aunque se han descrito terapias duraderas.

4.7.2. Reinducción o tratamiento de rescate

En ultimo termino, la mayoría de los perros y gatos con LSA tratados con éxito con quimioterapia sufren recaídas. Esto representa a menudo una recrudencia del tumor en una forma más resistente a los fármacos.

Si la reinducción no tiene éxito o el paciente no responde con el protocolo de inducción inicial, se deben utilizar los fármacos o protocolos denominados de rescate.

En la bibliografía existen numerosos protocolos de "rescate" y como regla general, el veterinario puede tener dificultades al decidir que protocolo seleccionar. (Couto, 2005)

Estos fármacos o combinaciones normalmente no forman parte del protocolo CHOP estándar y se reservan para los casos de resistencias farmacológicas. Los protocolos mas comúnmente empleados en perros incluyen monoterapias o una combinación de fármacos con dactinomicina, mitoxantrona, lomustina, DOX (si DOX no era parte del protocolo de inducción), combinaciones de DOX/ dacarbacina, D-MAC (D, dexametasona; M, melfalán; A, dactinomicina; C, arabinósido de citosina) y MOPP (M, metocloretamina; O, vincristina; P, procarbacina; P, prednisona).

Mitoxantrona, DOX y MOPP también se han recomendado en gatos que han desarrollado resistencias. En general, el porcentaje de respuesta global al rescate es del 25% al 50%; sin embargo, estas respuestas normalmente no son duraderas. Habitualmente, la mediana de la duración de la respuesta es de 1,5 a 2 meses. Un grupo pequeño de animales puede disfrutar de remisiones mas largas. (Vail, Thamm, 2007)

CUADRO VI

| Protocolo de quimioterapia combinada de la Universidad de Wisconsin-Madison para gatos con linfomas | | | |
|--|---|------------------------------|---|
| Semana de tratamiento | Fármaco, dosis y vía de administración | Semana de tratamiento | Fármaco, dosis y vía de administración |
| 1 | Vincristina: 0,5 – 0,7 mg/m ² IV | 11 | Vincristina: 0.5-0.7 mg/m ² IV |
| | L-asparginasa: 400 U/Kg. SC | | |
| | Prednisona: 2 mg/Kg VO | | |
| 2 | Ciclofosfamida: 200 mg/m ² IV | 13** | Ciclofosfamida: 200 mg/m ² IV |
| | Prednisona : 1 mg/kg VO | | |
| 3 | Vincristina: 0,5-0,7 mg/m ² IV | 15 | Vincristina: 0.5-0.7 mg/m ² IV |
| | Prednisona: 1 mg/kg VO | | |
| 4 | Doxorrubicina: 25 mg/m ² IV | 17 | Doxorrubicina: 25 mg/m ² IV |
| | Prednisona:1 mg/kg VO* | | |
| 6 | Vincristina: 0.5-0.7 mg/m ² IV | 19 | Vincristina: 0.5-0.7 mg/m ² IV |
| 7** | Ciclofosfamida: 200 mg/m ² IV | 21** | Ciclofosfamida: 200 mg/m ² IV |
| 8 | Vincristina: 0.5-0.7 mg/m ² IV | 23 | Vincristina: 0.5-0.7 mg/m ² IV |
| 9+ | Doxorrubicina: 25 mg/m ² IV | 25& | Doxorrubicina: 25 mg/m ² IV |

(Vail, Thamm, 2007)

*Prednisona:(1 mg/kg VO) se continua cada 48 horas a partir de este punto.

+Si existe linfoma renal o del SNC, se sustituye por arabinósido de citosina (600 mg/m² dos veces al día cada 2 días) en estos tratamientos.

**Si el paciente presenta remisión completa en la semana 9, el tratamiento continúa hasta la semana 11.

& Si el paciente presenta remisión completa en la semana 25, el tratamiento se interrumpe y el gato es reevaluado mensualmente para detectar posibles recidivas.

Se debe realizar hemograma completo antes de cada tratamiento de quimioterapia. Si el recuento de neutrófilos está por debajo de 2000 cél/ul, el clínico debe esperar de 5 a 7 días y repetir entonces el hemograma, el fármaco se administra si el recuento de neutrófilos se eleva por encima de 2000 cél/ul.

4.7.3. Tratamiento del Linfoma Extranodal

La mayoría de las veces, linfomas solitarios (ganglios solitarios, masas cutáneas o gastrointestinales) eventualmente se vuelven sistémicos, y aunque se han obtenido curas después de la excisión quirúrgica o radioterapia de linfomas solitarios, son muy raras, por lo que generalmente se recomienda que a pesar de que la neoplasia pueda ser tratada quirúrgicamente o con radioterapia, se administre un protocolo quimioterapéutico.

4.7.3.1. Linfoma alimentario

El tratamiento del linfoma alimentario es generalmente complicado debido a la disfunción del tracto gastrointestinal. Si el tumor se encuentra de manera localizada y puede ser removido quirúrgicamente, aunque no siempre es necesariamente indicada, posteriormente una quimioterapia combinada con doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y L-asparginasa debe ser administrada y los resultados generalmente son buenos, aunque los tiempos de supervivencia son más cortos que en la presentación multicéntrica. En la presentación del linfoma alimentario difuso se utiliza la quimioterapia combinada, pero los resultados por lo general no son tan favorables (Cuadro VII). (Berger, 2007)

**CUADRO VII
PROTOCOLOS QUIMIOTERAPICOS**

| Protocolo | Fármaco | Esquema de administración |
|-----------|-------------------------|---|
| COP | Vincristina | 0,5 mg/m ² , EV, 1 vez por semana durante 8 semanas 50 mg/m ² , bucal 4 días por semana durante 8 semanas; luego 100 mg/m ² , bucal, 1 vez por semana para mantenimiento. 40 mg/m ² , bucal, 1 vez por día durante 8 semanas; luego 20 mg/m ² , bucal día por medio para mantenimiento 5 mg/m ² , bucal 2 veces por semana luego de 8 semanas de terapia de inducción Repetir 1 semana de terapia de inducción cada 7 semanas |
| | Ciclofosfamida | |
| | Prednisona | |
| | Metotrexato | |
| COAP | Vincristina | 0,5 mg/m ² , EV, 1 vez por semana durante 6 semanas; luego 1 vez cada 4 semanas para mantenimiento 50 mg/m ² , bucal día por medio durante 6 semanas 100 mg/m ² , SC, los primeros 2 días 40 mg/m ² , bucal, 1 vez por día durante 1 semana; luego 20 mg/m ² , bucal día por medio para mantenimiento 2,5 mg/m ² , bucal 3 veces a la semana luego de 6 semanas de terapia de inducción 20 mg/m ² , bucal, cada 2 semanas luego de 6 semanas de terapia de inducción. |
| | Ciclofosfamida | |
| | Arabinósido de citosina | |
| | Prednisona | |
| | Metotrexato | |
| | Clorambucilo | |

(Carsten, Willard, 2004)

4.7.3.2. Linfoma neural

En los casos en que la afectación del SNC forme parte de un proceso mas generalizado, la penetración de los quimioterapicos a través de la barrera hematocefálica (BHE) debe tenerse en cuenta, recomendándose tratamientos adicionales. En los protocolos CHOP estándar, solamente la prednisona penetra de una manera eficaz la BHE. En estos casos se recomienda el empleo de arabinósido de citosina en protocolos tipo CHOP dado que alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR. La radioterapia también puede ser eficaz, con tratamientos completos de todo el sistema nervioso (linfosarcoma de SNC multifocal) o sobre localizaciones concretas del SNC (LSA central o medular solitario). La cirugía citorreductora se ha intentado en un numero pequeño de casos de LSA extradural tanto en perros como en gatos con resultados variables. (Vail, Thamm, 2007).

La principal ventaja de la cirugía es que la medula espinal y las raíces nerviosas pueden ser descomprimidas en asociación con la tumerectomía. (Davenport, 1993).

4.7.3.3. Linfoma ocular

La implicación ocular generalmente esta dada por el daño ocular causado por la forma multicéntrica y si las lesiones oculares no son severas la vista puede ser recuperada una vez que el linfoma ha presentado remisión. Sin embargo, el ojo puede estar afectado directamente por implicación tumoral y siendo que el ojo se comporta de manera similar a la barrera hematoencefálica, es difícil obtener concentraciones intraoculares adecuadas de los fármacos quimioterapéuticos, por lo que se recomienda utilizar protocolos quimioterapéuticos que incluyan al arabinósido de citosina por infusión endovenosa lenta. Se puede utilizar quimioterapia subconjuntival utilizando arabinósido de citosina a dosis de 20 a 40 mg/m² diluido en solución Ringer dos veces por semana para un total de seis a ocho dosis. La enucleación es una alternativa. (Berger, 2007)

4.7.3.4. Linfoma cutáneo

El tratamiento del linfoma cutáneo primario pocas veces es exitoso, en caso de ser secundario al linfoma multicéntrico la respuesta es más favorable. En el caso del linfoma cutáneo primario, la mayoría de los tratamientos deben ser considerados paliativos, pero al aliviar algunos signos clínicos, son de gran ayuda. Por ejemplo los baños regulares con champúes basados en sulfuros hacen sentir al paciente más confortable y mejora su apariencia, aunque no tenga ningún efecto sobre la enfermedad primaria. La prednisona puede ser utilizada para el control del prurito en una dosis de 0.1 a 2 mg/kg cada 24 a 48 horas, y sin embargo no tiene un efecto apreciable en el tiempo de supervivencia. Las lesiones localizadas deben ser tratadas por medio de cirugía o radioterapia.

Muchos fármacos y combinaciones de éstos han sido utilizados en el tratamiento del linfoma cutáneo con resultados variables. Los mejores tiempos de supervivencia generalmente se dan como resultado de protocolos quimioterapéuticos combinados con doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y L-asparaginasa. La utilización de L-asparaginasa como único agente en una dosis de 30 mg/kg intramuscular semanalmente, induce una remisión de linfoma cutáneo epiteliotrópico, sin embargo las remisiones no son duraderas y no se ha alcanzado una cura. La quimioterapia tópica puede ser utilizada en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T. La mecloretamina es aplicada, ya sea como solución acuosa o como ungüento. El paciente debe ser rasurado y se deben utilizar guantes para su aplicación. La respuesta a la terapia es variable y en ocasiones sólo actúa como un paliativo, además al ser un tratamiento riesgoso por presentar una alta incidencia de dermatitis en personas expuestas, y ser carcinogénica, su uso no es muy recomendado.

Existen reportes variables sobre el uso de los retinoides como la isotretinoína y el etretinato en el tratamiento de linfoma cutáneo canino. El mecanismo de acción de los retinoides se desconoce, aunque se sostiene que los retinoides al ser análogos de la vitamina A, y ésta, al tener la función de ayudar a la regulación del crecimiento y diferenciación de las células, pueden actuar regulando la diferenciación epitelial y crear un efecto de reversa en la diferenciación de malignidad. Las dosis de los retinoides reportada para el linfoma son de la isotretinoína 3 a 4 mg/kg oral al día, y del etretinato 1.25 a 1.45 mg/kg oral al día. (Berger, 2007)

4.7.4 Protocolos de bajo presupuesto

Con bastante frecuencia el clínico evalúa un animal con linfoma que debería beneficiarse con la quimioterapia, pero debido a motivos financieros u otros temas (por ej., compromiso de tiempo), el propietario no está interesado en las modalidades convencionales con multidroga. Como mucho de tales pacientes son asintomáticos, obtendrán beneficios con alguna forma de terapia. Se puede utilizar prednisona sola, prednisona y clorambucilo, clorambucilo solo, lomustina sola o prednisona y lomustina con buenos resultados en estos pacientes. Si bien la duración de la remisión es menor que cuando se aplican protocolos tipo COP, muchos de los pacientes (y sus propietarios) disfrutan sobrevividas de buena calidad y prolongadas (meses) (Couto, 2005). (Cuadro VIII)

CUADRO VIII PROTOCOLOS “DE BAJO PRESUPUESTO”

| | |
|----------------------------------|---|
| PREDNISONA | 50 mg/m ² , bucal cada 24 hs durante 1 sem, luego 25 mg/m ² , bucal cada 48hs |
| CLORAMBUCILO | 20 mg/m ² , bucal cada 2 sem |
| LOMUSTINA | 10 mg (dosis total) cada 3 semanas en gatos |
| PREDNISONA Y CLORAMBUCILO | Según dosis mencionadas |
| PREDNISONA Y LOMUSTINA | Según dosis mencionadas |

4.7.5 Radioterapia

Aunque no suele considerarse que la radioterapia sea una modalidad terapéutica primaria para el linfoma felino debido a la naturaleza sistémica de la enfermedad, el grado alto de radiosensibilidad de linfocitos malignos hace atractiva la opción de la terapéutica paliativa para el linfoma localizado extraganglionar sola o combinada con quimioterapia sistémica. La radioterapia reduce con rapidez la carga de tumor y también puede considerarse para gatos con linfoma obstructivo o que ocupa espacio que pone en peligro la vida. (Moore, Mahony, 1997)

Según el sitio de asiento del linfosarcoma, la radioterapia podrá ser utilizada con distintos fines. En el linfoma mediastinal, la radioterapia puede aliviar la disnea causada por la neoplasia. En el caso del linfoma espinal, las radiaciones pueden reducir rápidamente el volumen tumoral y de esta manera mejorar la función neurológica. Otros sitios descritos de tratamiento con radiaciones en el linfoma felino son: el sistema nervioso central, la cavidad nasal, y la piel (linfoma cutáneo). (Soberano, 2004)

La dosis relativamente baja necesaria para lograr una respuesta significa que no es probable la toxicidad por radioterapia. Sin embargo no se conoce con certeza su contribución al tiempo de la remisión y no se han publicado estudios que definan el sitio de la radioterapia coadyuvante paliativa. (Moore, Mahony, 1997)

4.7.6 El futuro en el tratamiento del linfoma

Basándose en la similitud de resultados obtenidos utilizando los distintos y variados protocolos de quimioterapia combinada, es poco probable que los quimioterápicos disponibles actualmente puedan mejorar de manera significativa los resultados en perros y gatos con LSA en el futuro. Todos los protocolos descritos hasta la fecha tienen como "barrera" la misma esperanza de vida, 10-12 meses. Los avances en la remisión y el tiempo de supervivencia aguardan desarrollo de nuevos fármacos o de nuevas modalidades de tratamiento. Los mecanismos para evitar o abolir las multiresistencias, el incremento de la apoptosis tumoral (muerte celular programada), la utilización de combinaciones quimioterapia/radioterapia y los tratamientos inmunomoduladores nuevos son áreas de investigación activa tanto en oncología humana como veterinaria. Como clínicos que experimentamos tanto la parte agradable de conseguir porcentajes iniciales altos de respuesta, como la frustración de porcentajes igualmente elevados de recaídas, esperamos sin duda la llegada de estas nuevas posibilidades de tratamiento. (Vail, Thamm, 2007)



5.- CONCLUSIONES

- 1) El linfoma o linfosarcoma es el tumor hematopoyético mas frecuente en los felinos (90%) y representa aproximadamente un tercio de todos los tumores reportados en esta especie.**
- 2) La etiología del linfoma felino en su mayor parte es desconocida, pero se vincula directa o indirectamente con el virus de la leucemia felina (ViLeF) y con el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF).**
- 3) Diversos autores clasifican el linfoma según su distribución anatómica en: Alimentario, Mediastinal, multicéntrico y extranodal (o Misceláneo).**
- 4) Generalmente el linfoma se presenta, entre los 2 a 6 años y entre los 10 a 14 años de edad. Como característica los gatos jóvenes tienden a ser ViLeF-positivos y presentar linfoma mediastinal, mientras que los más viejos suelen ser ViLeF-negativos y presentar linfoma alimentario.**
- 5) La manifestación clínica del linfoma va a depender de los sitios anatómicos afectados, siendo por lo general inespecíficos y relacionables a la inmunosupresion.**
- 6) Para confirmar el diagnóstico de linfoma y evaluar la extensión de la enfermedad es necesario realizar procedimientos diagnósticos detallados que incluyen: hemograma completo, perfil bioquímico sérico y análisis de orina, pruebas serológicas para identificar el ViLeF y el VIF, radiografías torácicas y abdominales, ultrasonografía y diagnósticos citológicos.**
- 7) La base del tratamiento para el Linfoma es la quimioterapia, existiendo en la bibliografía consultada numerosos protocolos de quimioterapia combinada. La cirugía o terapia radiante o ambos, pueden emplearse para tratar linfomas localizados antes o durante la quimioterapia.**
- 8) Si bien depende de varios factores, todos los protocolos descritos hasta la fecha tienen como "barrera" la misma esperanza de vida, 10-12 meses.**

7.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1. Berger, F. (2007) Linfoma Canino y Felino On line: <http://www.ammvepe.com/oncologia/linfoma.html> (Fecha de Consulta: Marzo, 19 de 2007)**
- 2. Carsten, E, Willard, M. (2004). Linfoma gastrointestinal y enfermedad intestinal inflamatoria. En: August John R. Consultas en Medicina Interna Felina. 4^º ed. Buenos Aires, Ed. Inter.-Médica, pp. 501-507.**
- 3. Cormack, D. (1988). Histología de Ham 9^a Ed. México, Editorial Mexicana, pp: 290-307.**
- 4. Cotter, S. (1993) Neoplasia Viral Felina, En: Greene, Enfermedades Infecciosas en Perros y Gatos. México Ed. Interamericana, pp. 330-348.**
- 5. Couto, G. (1992) Enfermedades de los ganglios linfáticos En: Stephen J. Ettinger, Tratado de Medicina Interna Veterinaria. 3^a ed. Buenos Aires, Ed. Inter.-Médica, pp. 2337-2357.**
- 6. Couto, G. (2005) Linfoma Canino y felino En: Medicina interna de Animales Pequeños. 3^a ed. Buenos Aires, Ed. Inter- Médica, pp: 1191-1201.**
- 7. D'Anna, E; Gómez, N, (2006) El diagnóstico por imágenes del linfoma felino; Anuario. Asoc. Argentina Med. Fel.; 21-25.**
- 8. Davenport, D. J. (1993). Linfosarcoma gastrointestinal. En: August John R. Consultas en Medicina Interna Felina. Buenos Aires, Ed. Inter.-Médica, pp. 443-447.**
- 9. Elmslie, R, Ogilvie, G. (1994) Solitary extranodal Lymphomas: Presentation and Management En: August John R., Consultation in feline internal medicine, 2^a ed. Ed. W.B. Saunders Company, pp 547-551.**
- 10. Gabor, L, Malik, R, Canfield, P. (1999) LSA: Casuística; Selec. Vet.: 7; 374-381.**
- 11. Gaskell, R, Dawson, S. (2002). VIF y Enfermedad relacionada con el VIF. En: Ettinger SJ. Tratado de medicina interna veterinaria. 5^a ed, Buenos Aires, Ed. Inter. - Médica, pp. 480-486**
- 12. Hamilton, T, Morrison, W. (1994) Selective Therapy for Lymphoma En: August John R. ., Consultation in feline internal medicine, 2^a ed, United States of America Ed. W.B. Saunders Company, pp 539-545.**
- 13. Hardy, W. D. (1981). Hematopoyetic Tumors of Cats; J. Amer. Anim. Hosp. Assoc; 17:921-940.**

14. Lane, S. B, Kornegay J. N. (1993). Linfoma espinal. En: August John R. Consultas en Medicina Interna Felina. Buenos Aires, Ed. Inter.-Médica, pp. 513-516.
15. MacEwen, E. G. (2002) Feline Lymphoma and Leukemias On line: www.maxhouse.com/oncology/lymphosarcoma. (Fecha de consulta: Agosto 16, 2006)
16. Mauldin, G. E, Mooney, S, C. (2004) Manejo del paciente con linfoma y enfermedad concurrente. En: August John R. Consultas en Medicina Interna Felina. 4ª Ed. Buenos Aires, Ed. Inter.-Médica, pp: 508-521
17. Milner, R, Peyton, J, Cooke, K, Fox, L, Gallagher, A, Gordon, P, Hester, J. (2005). Response rates and survival times for cats with the University of Wisconsin-Madison Chemotherapy protocol: 38 cases (1996-2003) J. Amer. Vet. Med. Assoc.; 227:1118-1122.
18. Moore, A, Mahony, O. (1997) Tratamiento del linfoma maligno felino En: Kirk RW. Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales. 12ª ed. México. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, pp. 540-544.
19. Muller, Kirk's. (2002). Neoplasias linfohistiocíticas, tumores de origen linfocítico. En: Dermatología en pequeños animales. 6ª ed. Buenos Aires, Ed. Inter.-Médica, pp. 1376-1379.
20. Muñoz, L. (2004) Neoplasias hematopoyéticas en 10 gatos positivos al virus leucemia felina Arch. Med. Vet.; 35:71-76
21. Ohsima, M, Morita, T, Sawada, M, Shimada, A, Kobayashi, H, Sawashima, K. (2004). B-cell Immunoblastic Lymphoma with Multinucleated Gigant Cells in a Cat; J. Vet. Med. Sci; 66:189-191.
22. Pereira, M, Fianza, M, Maubecin, E, Mira, G, De Lema, M. (2002) Primer caso de linfoma a grandes linfocitos granulares, diagnosticado en el Hospital Escuela de la FCV. (UBA) Rev. Med. Vet.; 83; 178-180.
23. Rivas, R, Ginel, P. J. (2005) Leucemia Felina: Zoonosis potencial. Medidas a tomar en el manejo del gato infectado por el virus de la leucemia felina. Online: <http://prodivesa.com/selpan.htm> (Fecha de consulta: Agosto 16, 2006).
24. Roth, L. (1993). Atlas patológico de afecciones digestivas seleccionadas. En: August John R. Consultas en Medicina Interna Felina. Buenos Aires, Ed. Inter.-Médica, pp. 505-509.
25. Ruelas, A, García Marquez, L. (2005) Linfoma primario renal felino, presentación de un caso Online: <http://www.veterinaria.org/asociaciones/aevvedi/00008cv.htm> (Fecha de consulta: Agosto 16, 2006).

26. Soberano, M. (2004) Linfoma felino Online: www.aamefe.org/linfoma-felino.html (Fecha de consulta: Agosto 16, 2006).
27. Szymanski, C. (1986) Neoplasias intraoculares orbitales. En: Kirk RW. *Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales*. México Ed Compañía Editorial Continental: pp 586-588
28. Tilley, L, Smith, F (1998) Linfosarcoma-felinos En: *La Consulta Veterinaria en 5 Minutos canina y felina*. Buenos Aires, Ed. Inter. -Médica, pp 822-823.
29. Vail, M. Thamm, D. (2007). Tumores hematopoyéticos. En: Ettinger SJ. *Tratado de medicina interna veterinaria*. 6ª ed, Barcelona, Ed. Elsevier España S.A., pp 736-740.
30. Vail, M. D. (2002). Tumores hematopoyéticos. En: Ettinger SJ. *Tratado de medicina interna veterinaria*. 5ª ed, Buenos Aires, Ed. Inter. -Médica, pp. 564-574
31. Vail, M. D. (2000) Lymphoma En: Feldman B. Joseph. G. Zinkl, Nemi, C. Jain. *Schalm's Veterinary Hematology* 5ª ed, Philadelphia Ed Lippincott Williams & Wilkins, pp 620-624.
32. Vonderhaar, M, Morrison, W. (2003) Lymphosarcoma in cats On line: www.maxhouse.com/oncology/lymphosarcoma. (Fecha de consulta: Agosto 16, 2006)
33. Wellman, M, Hammer, A, DiBartola, S, Carothers, M, Kociba, G, Rojko, J. (1992) Lymphoma involving large granular lymphocytes in cats: 11 cases (1982-1991) *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*; 201:1265-1269.
34. Zoia, A, Hughes, D, Connolly, D. J. (2004). Pericardial effusion and cardiac tamponade in a cat with extranodal lymphoma; *J.Small Anim. Pract.*; 45:467-471.
35. Zwahlen, C, Lucroy, D, Kraegel, S, Madewell, B. (1998) Results of chemotherapy for cats with alimentary malignant lymphoma: 21 cases (1993-1997) *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*; 213:1144-1149).

