

# LINFOMA ALIMENTARIO FELINO

Dr. Matías Tellado

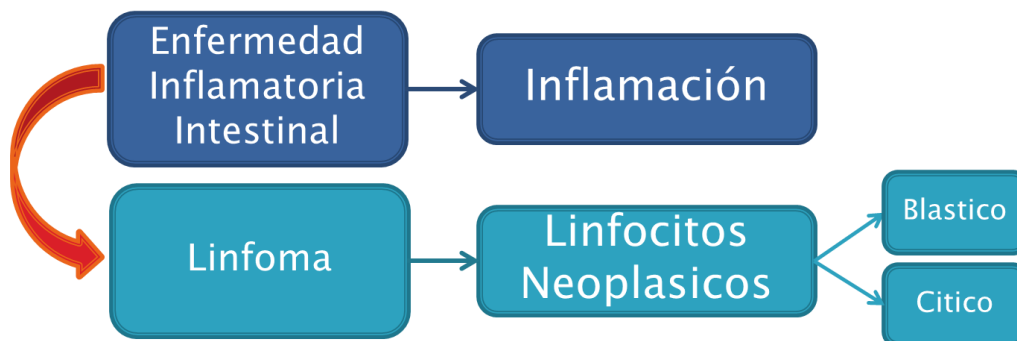
## Introducción

El Linfoma alimentario felino es una enfermedad de presentación habitual en gatos de más de 10 años de edad. Al momento de la consulta, presentan pérdida de peso marcada asociada a signología gastrointestinal florida y en algunos casos han realizado estudios complementarios indicativos pero no confirmatorios de neoplasia. La enfermedad es de etiología aún no confirmada, pero se ha asociado a cambios cromosómicos por mutaciones de *n-ras* y *c-myc*, disregulaciones de *Bcl-2* y *p53* y sobreexpresión de telomerasas. Últimamente están surgiendo estudios que vinculan la participación de modificaciones epigenéticas del ADN con el desarrollo de las neoplasias, estos cambios suelen ser la metilación, acetilación, ubiquitinación y sumoilación de la molécula de ADN o Histonas, generando expresión o represión de ciertos genes que inducirán proliferación o apoptosis. (Ziadi 2010, Hanahan and Weimberg 2011)

La etiología viral del Linfoma en todas sus presentaciones, fue asociada históricamente al FIV y FeLV, donde se encontró oncogénesis por mutaciones debidas a inserción viral, activación de oncogenes (*c-myc*) o inactivación de genes supresores de tumor (*p53*). Otros mecanismos de oncogénesis no mutacional pueden deberse a disregulación inmunológica de linfocitos T. (poli 1994, Levy 2008 Beatty 1991, Gabor 2001, Shelton 1990, Bridgeford 2008)

Al Linfoma se lo categoriza según el inmunofenotipo predominante en B-Cell con una prevalencia del 75% de los casos, T-Cell solo en el 15% de los casos y No T-Cell -No B-Cell en un 10 % de los casos. El linfoma alimentario no suele estar asociado a la presencia del FeLV.

El linfoma intestinal se originaría en el GALT (Tejido linfoide asociado al intestino) a partir de la transformación maligna de linfocitos B, siendo la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) considerada un proceso preneoplásico que puede o no evolucionar a linfoma. En los estudios más recientes se aclara la coexistencia de ambas enfermedades en el mismo paciente lo que dificulta mucho el diagnóstico certero. (Ettinger 2003, August 2004)



## **Signos clínicos y diagnósticos diferenciales.**

Los pacientes con linfoma alimentario presentan pérdida de peso rápida y marcada, que suele ser asociada a diarrea severa y vómitos. El paciente puede tener o no anorexia, incluso existen pacientes que manifiestan un apetito voraz. No suele haber decaimiento marcado, incluso los gatos juegan y se desplazan en forma casi normal.

La palpación abdominal debe ser cuidadosa, y es factible la detección de asas intestinales claramente engrosadas, con contenido líquido en su interior. Y es factible la palpación de masas asociadas o engrosamiento intestinal focal. La palpación intestinal típica recuerda a mangueras de jardín.

Un párrafo aparte merecen los pacientes que manifiestan un cuadro de desmejoramiento severo caracterizado por adinamia, fiebre, anorexia, deshidratación y dolor a la palpación abdominal. Este cuadro suele estar clínicamente agravado por alteraciones hidroelectrolíticas sumadas a un prolongado balance energético y proteico negativo con hipovitaminosis secundaria al síndrome de mala absorción intestinal. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de obstrucción intestinal parcial.

No es habitual la linfadenomegalia superficial multicéntrica, ni el compromiso mediastínico o renal. En pacientes que presentan la forma alimentaria de linfoma. En lo que respecta al compromiso regional se suele incluir Hígado, intestino, estómago y linfonódulos mesentéricos.

Las enfermedades para considerar entre los diagnósticos diferenciales son las parasitosis, el hipertiroidismo felino, la enfermedad inflamatoria intestinal, diarreas de etiología alérgica, gastritis por *Helicobacter sp*, colitis ulcerativa crónica y otras neoplasias.

## **Diagnóstico**

La Palpación abdominal que forma parte de la revisión clínica del paciente es la maniobra más importante en los pacientes con sospecha de linfoma. Las muestras seriadas de materia fecal para diagnóstico coproparasitológico y la anamnesis en busca de trastornos dietarios son fundamentales en el inicio de la pesquisa diagnóstica.

Los métodos complementarios siguientes suelen ser la ecografía abdominal y analítica sanguínea completa, los resultados de estas pruebas raramente son diagnósticas de linfoma, pero permitirán valorar el estado general del paciente, descubrir otras enfermedades asociadas y son necesarias antes de indicar métodos diagnósticos más complejos o un tratamiento quimioterápico (Couto 2000, Gabor 2000, Savary 2000)

Los hallazgos hematológicos más frecuentes son la anemia no regenerativa y leucocitosis neutrofilica descrita en más de la mitad de los pacientes (Gabor 2000).

Los hallazgos ecográficos que se suelen encontrar son el **engrosamiento focal hipoeicoico circunferencial y asimétrico de la pared del TGI con pérdida de la estratificación mural** que suele estar acompañado de linfadenomegalia abdominal.



La citología intestinal o de linfonódulo puede ser útil para la confirmación de linfoma, aunque la información que aporta en este caso es limitada a diferencia de lo que ocurre en el perro. Es necesario tener en cuenta que las características citológicas de estos pacientes pueden no ser suficientes por ejemplo, para diferenciar un linfoma intestinal de una enfermedad inflamatoria intestinal.

La muestra debe ser tratada con mucho cuidado y el extendido debe hacerse de forma sumamente delicada para evitar la ruptura de las células neoplásicas.



Es necesario que los pacientes que hubieran recibido corticoides previos a la toma de muestra hagan una suspensión de la terapia de por lo menos 10 días antes de la intervención, con el fin de aumentar las chances y la fiabilidad diagnóstica.

La endoscopia digestiva es un método de diagnóstico endo-luminal de mínima invasión que permite la toma de muestra de la mucosa y submucosa que permite el diagnóstico histopatológico. La endoscopia digestiva para el diagnóstico de certeza de linfoma intestinal es más utilizada en felinos que en caninos. En un estudio reciente la endoscopia resultó ser diagnóstica de linfoma en 61 de 67 casos, sin embargo hay estudios en los que la endoscopia resultó inadecuada para distinguir entre linfoma y enfermedad inflamatoria intestinal siendo más adecuada la muestra por biopsia de espesor completo de la pared intestinal. (Evans 2006, Dennis 1992, Moore 2001).

Ante la presencia de signos ecográficos compatibles con obstrucción intestinal parcial o la afectación focal y severa de una sola porción del intestino es aconsejable la realización de laparotomía exploratoria con toma de muestra de espesor intestinal completo de todas las áreas afectadas y de ser necesaria la enterotomía y anastomosis que permitirá la compensación rápida del paciente. Resulta preferible la laparotomía exploratoria cuando existe la necesidad de tomar muestras de linfonódulos, o de hígado.

La indicación correcta es la realización de una endoscopia alta y baja y la zona preferible para la correcta toma de muestra es en la zona ileocecal.

La recuperación de los pacientes es muy buena luego de la laparotomía exploratoria o de la endoscopia. Siendo en muchos casos recomendable la administración de glucocorticoides y antibióticos en el posquirúrgico inmediato y hasta el resultado de la biopsia.

El diagnóstico histopatológico debe hacerse con un patólogo experimentado, pudiéndose observar uno o más de los siguientes eventos: presencia de linfocitos neoplásicos uniformes con atipias celulares, presencia de linfocitos neoplásicos en sitios anormales, presencia de linfocitos neoplásicos con inmunohistoquímica uniforme. Más de 5 Linfocitos agrupados entre los enterocitos (Kiupel 2010). Se establece que la Inmunohistoquímica es la técnica diagnóstica más adecuada hoy en día para distinguir entre linfoma y Enfermedad inflamatoria intestinal. (Ettinger 2003, Carsten 2001, Richter 2003, Kiupel 2010).

## **Estadificación**

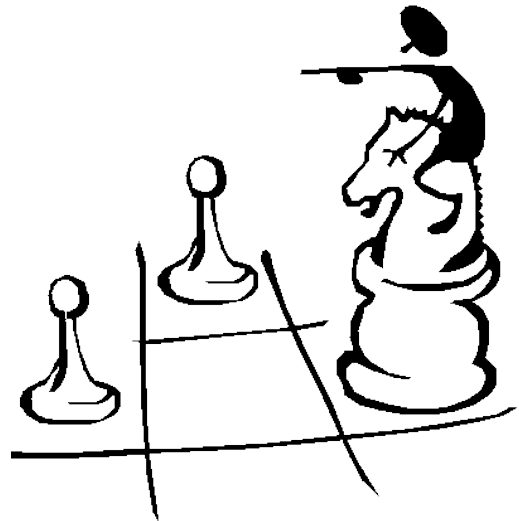
La estadificación de los pacientes surge del diagnóstico de certeza de la enfermedad en cuestión y del compromiso regional y distante de la enfermedad. Su conocimiento nos permite planear una estrategia terapéutica con criterio clínico y poder establecer el pronóstico del paciente al permitirnos hacer comparaciones más acertadas entre casos individuales. En la tabla se muestra la clasificación de la W.H.O que corresponde a caninos y felinos. (Owen 1980).

Dada la escasa correlación entre el estadio del linfoma, el pronóstico de sobrevida y las notables diferencias que hay en esta enfermedad en caninos y felinos, recomiendo muy poco el uso de esta estadificación así como tampoco recomiendo el uso de la estadificación de Yunis et. Al. 1984.

Estadio	Forma
I	Un solo tumor linfoide excluye Médula Ósea
II	Múltiples Linfonódulos en un área regional
III	Linfadenopatía generalizada
IV	I, II, III con compromiso Hepático y/o Esplénico
V	I, II, III, IV con compromiso de otros órganos y/o M.O.
Subest a	Sin signos clínicos sistémicos
Subest b	Con signos clínicos sistémicos

Mi recomendación es clasificar a los pacientes con linfoma teniendo en cuenta 5 criterios que permitirán predecir un pronóstico y se detallan a continuación:

1. Forma de presentación:
  - Alimentaria
  - Mediastínica
  - Multicéntrica
  - Extranodal (Renal, Nasal, SNC, cutánea)
  
2. Enfermedades infecciosas asociadas
  - FIV
  - FeLV
  - Mycoplasmosis
  
3. Estado clínico del paciente
  - Bueno (compensado)
  - Malo (descompensado)
  
4. Clasificación histopatológica (subestadio WHO)
  - Linfoblástico
  - Linfocítico
  
5. Respuesta a la inducción de la remisión
  - Remisión completa
  - Remisión parcial
  - Enfermedad estable
  - No remisión



Una vez completada esta clasificación es factible decidir si el paciente está o no en condiciones de iniciar un tratamiento específico y la elección del mismo.

## Tratamiento

El tratamiento de sostén resulta fundamental para lograr mejorar el estado clínico general del paciente, disminuir la solicitud de eutanasia por parte de los propietarios que ven a sus mascotas muy desmejoradas por la enfermedad y aumentar las chances de indicación de los métodos complementarios de diagnóstico.

La internación del paciente para rehidratación, suplementación con vitaminas del grupo B y terapia antibiótica con Metronidazol 10-15mg/kg/BID, suele mejorar el estado clínico de la mayoría de los pacientes con los signos clínicos de descompensación por linfoma alimentario. El sondaje nasogástrico o la esofagostomía pueden ser útiles en algunos casos, aunque es menester establecer las ventajas y desventajas de este procedimiento respecto de la terapéutica y el estrés que ocasiona la permanencia y cuidados de la sonda. La dieta hipoalergénica suele ayudar a controlar la diarrea en casos donde no es factible establecer de forma rápida el diagnóstico.

Siempre recomiendo la toma de muestras antes de iniciar un tratamiento específico aunque esto sea complejo de manejar. Sin embargo en los pacientes que están descompensados, con chances de fallecer o cuyos propietarios no quieren continuar ni un instante con el paciente desmejorado, recomiendo el tratamiento con corticoides a dosis inmunosupresoras incluso antes de completar todos los pasos diagnósticos, asumiendo la responsabilidad de que esta práctica empañará la estrategia diagnóstica futura.

Existen numerosos protocolos de quimioterapia multidrogas para el tratamiento del linfoma felino, sin embargo los que se detallan a continuación son alternativas que en mi experiencia han sido de utilidad para tratar con una excelente tolerancia y una muy buena tasa de inducción e la remisión, logrando una mejora rápida de la calidad de vida del paciente.

### Protocolo COP (Cotter 1983)

- Sem 0 VCR 0,75mg/m<sup>2</sup> IV + Ciclofosfamida 300mg/m<sup>2</sup> PO
- Sem 1 VCR 0,75mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 2 VCR 0,75mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 3 VCR 0,75mg/m<sup>2</sup> IV + Ciclofosfamida 300mg/m<sup>2</sup> PO
- Sem 6 VCR 0,75mg/m<sup>2</sup> IV + Ciclofosfamida 300mg/m<sup>2</sup> PO

Continúa cada 3 semanas.

Siempre asociado a prednisolona 2mg/kg/día por un año.

**Duración de 1 remisión 150 días**

### Protocolo COP + A (Moore 1996)

- Sem 0 VCR 0,75mg/m<sup>2</sup> IV + Ciclofosfamida 300mg/m<sup>2</sup> PO
- Sem 1 y 2 VCR 0,75mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 24 Doxorubicina 1mg/kg IV

Prednisolona 2 mg/kg/día P.O el 1º mes, luego 1 mg/kg/día

**Duración de 1 remisión 300 días**

### Protocolo Madison Wisconsin 25 semanas

- Sem 0 Vincristina 0,7mg/m<sup>2</sup> IV + L-Asparaginasa 400 UI/kg SC
- Sem 1 Ciclofosfamida 200mg/m<sup>2</sup> PO
- Sem 2 Vincristina 0,7mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 3 Doxorubicina 1mg/kg IV
- Sem 5 Vincristina 0,7mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 6 Ciclofosfamida 200mg/m<sup>2</sup> PO
- Sem 7 Vincristina 0,7mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 8 Doxorubicina 1mg/kg IV
- Sem 10 Vincristina 0,7mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 12 Clorambucilo 1,4mg/kg PO
- Sem 14 Vincristina 0,7mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 16 Doxorubicina 1mg/kg IV
- Sem 18 Vincristina 0,7mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 20 Clorambucilo 1,4mg/kg PO
- Sem 22 Vincristina 0,7mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 24 Doxorubicina 1mg/kg IV

Prednisolona 2mg/kg/día y disminuir a la semana 4,8 y 24

Ante RC continua como Sem 10 a Sem24

**Duración de 1 remisión 320 días**

### Protocolo LOP (modificado de Stein 2010) **Linfoma linfocítico**

- Sem 0 Clorambucilo 20mg/m<sup>2</sup> P.O
- Sem 1 VCR 0,75mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 2 Clorambucilo 20mg/m<sup>2</sup> P.O
- Sem 3 VCR 0,75mg/m<sup>2</sup> IV
- Sem 4 Clorambucilo 20mg/m<sup>2</sup> P.O
- Sem 6 Clorambucilo 20mg/m<sup>2</sup> P.O
- Sem 8 Clorambucilo 20mg/m<sup>2</sup> P.O

Continua idem sem 8 cada 3 semanas

Prednisolona 2 mg/kg/día P.O todo el tratamiento

**Duración de 1 remisión 783 días**