



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LINFOSARCOMA EN GATOS

SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA

ERIKA PATRICIA ORTIZ AGUILERA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO
ZOOTECNISTA

ASESOR

MVZ. ESP. Ignacio N. Barajas López

Morelia, Michoacán, abril de 2007.



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LINFOSARCOMA EN GATOS

SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA

ERIKA PATRICIA ORTIZ AGUILERA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO
ZOOTECNISTA

Morelia, Michoacán, abril de 2007.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Por ustedes estoy aquí, sin ustedes creo que nunca lo hubiera logrado ya que son mi fortaleza para salir adelante, no me rendiré por que quiero lograr todos mis sueños y lo que mas deseo es que se sientan orgullosos de mi. Son lo más importante de mi vida y gracias por todo el esfuerzo que hacen día a día por sacarnos adelante a mí y a mis hermanos, ni mil años me bastarían para agradecerles todo los sacrificios que han hecho por mi.

A MIS FAMILIARES

Son una parte muy importante de mi vida, gracias por escucharme en los momentos que quería ser escuchada, sus consejos y platicas sin transcendencia los tengo presentes todo el tiempo. Gracias por creer y confiar en mi, no los defraudare y siempre contarán conmigo.

A MIS AMIGOS

Espero siempre contar con su apoyo, nunca olvidare esos momentos de angustia, de alegría, de tristeza y sobretodo esos momentos difíciles que pensamos que no tenían remedio y sin embargo lo superamos juntos, y estando juntos eran mas fáciles de lo que creíamos. A todos aquellos que les hable cuando me sentía sola y siempre me escucharon aunque sea para regañarme, quiero decirles que aquí también tienen una amiga y colega que los apoyaré en todo lo que pueda.

A MI ASESOR

A usted que sin pensarlo acepto ayudarme y esos regaños créame me hacen sentir bien y ponerme retos, espero algún día ser como usted de excelente médico y ser humano, muchas gracias.

A MIS PROFESORES

Al paso de la carrera tuve unos buenos y otros muy malos sin embargo cada semestre aprendí cosas nuevas, aunque tengo que agradecer a la persona de la que aprendí la mayor parte de lo que se, se lo debo a el MVZ. Ana M. Ríos, que fueron tres semestres de los que recuerdo que realmente estudie.

DEDICATORIA

Le quiero dedicar esta tesina a los que ya no están conmigo, sin embargo los tengo presentes en mi corazón: a mi mamá Altagracia y mi papá Eusebio, que estoy segura que donde se encuentren están conmigo y siento que ahora si cumpliré la promesa que le hice de ser una buena profesionista y espero que algún día se sientan orgullosos de mi. A mi mejor amiga Gabi, que fue una de las que creyó en mi cuando inicié la carrera, me apoyo, y siempre me dijo que “todos los sueños son posibles siempre y cuando uno este dispuesto a luchar por lograrlos” y aunque ambas teníamos sueños estoy segura que tu también los hubieras logrado. Y a mi Thelma que por ella decidí a entrar a Veterinaria, por el amor que siento hacia ella y los demás animales, luchare por su bienestar, preparándome cada día y tener la mente y corazón abierto para enfrentarme a la vida de allá afuera.

INDICE

1.-INTRODUCCION	1
2.-DEFINICIÓN	2
3.-SINONIMIA	2
4.-INCIDENCIA	2
5.-FACTORES DE RIESGO	2
6.-PATOLOGIA Y COMPORTAMIENTO NATURAL	3
6.1.-Caquexia del cáncer	5
6.2.-Hipercalcemia	6
6.3.-Hipocalcemia	7
6.4.-Hipoglucemia	7
6.5.-Eritrocitosis	9
6.6.-Síndrome ectópico de la secreción inapropiada de la hormona antidiurética.	9
6.7.-Síndrome ectópico de la hormona adrenocorticotrópica	10
6.8.-Osteopatía hipertrofica	10
6.9.- Anemia	11
6.10.-Leucocitosis	14
6.11.-Trombocitopenia	15
6.12.-Hipergamma globulinemia	15
6.13.-Fiebre	17
6.14.-Anormalidades neurológicas	17
7.-FORMA DE PRESENTACION	18
7.1.-Linfosarcoma mediastínico	19
7.2.-Linfosarcoma alimentario	21
7.3.-Linfosarcoma multicéntrico	22
7.4.-Linfosarcoma mixto o extranodal	23
7.4.1.-Piel	23
7.4.2.-Sistema nervioso central	24
7.4.3.-Pulmones	24
7.4.4.-Otros sitios	25
7.5.-Linfosarcoma renal	25
8.-DIAGNOSTICO	26
8.1.-Hemograma	28
8.2.-Estudio bioquímico	28
8.3.-Histopatología	28
8.4.-Citología	29
8.5.-Radiología y ultrasonido	30
8.6.-Otras pruebas diagnósticas	33
8.7.- Diagnóstico diferencial	34
9.- TRATAMIENTO	34
9.1.-Quimioterapia	35
9.1.1.-Tratamiento de primera línea	35
9.1.2.-Protocolos combinados	36
9.2.-Radioterapia	37
9.3.-Tratamiento para la LeVf	38
9.3.1.-Antivirales	38
9.3.2.-Inmunomoduladores	39
9.4.3.-Vacunación	39
10.- PRONOSTICO	40
11.-CONCLUSIONES	42

12.-LITERATURA CONSULTADA	43
13. ANEXOS	46

43
46



1. INTRODUCCIÓN

El linfosarcoma (LSA) es el tumor de origen hematopoyetico que más comúnmente afecta al gato. Es de las neoplasias que tienen mejor respuesta a la quimioterapia antineoplásica, desafortunadamente los pacientes eventualmente sucumben a la diseminación de la enfermedad.

La etiología del linfosarcoma en pequeñas especies en su mayor parte es desconocida. Ciertas variedades de linfosarcomas en gatos han sido asociadas directa o indirectamente, con el virus de la leucemia felina (LeVF) y virus de la inmunodeficiencia felina (VIF) respectivamente.

Se han planteado varios esquemas de clasificación del linfosarcoma, incluyendo el basado en el sitio afectado, estadio clínico de la Organización Mundial de Salud (OMS), el fenotipo histológico/citológico, y el inmunofenotipo.

Los gatos que no reciben tratamiento, una vez establecido el diagnostico de LSA, tienen un promedio de vida de 4 a 6 semanas. Dependiendo del protocolo es la expectativa de sobrevida, en general la monoterapia con prednisona o doxorubicina o su combinación ofrecen buena calidad de vida por periodos cortos, y los tratamientos más complejos son los que ofrecen hasta dos años de vida, pero también presentan más complicaciones asociadas a la citotoxicidad de los quimioterapeuticos, además del costo de los tratamientos.

El reconocimiento clínico del linfosarcoma en gatos, en los estadios tempranos, permite proponer tratamientos con medicamentos citotóxicos que ofrezcan un tiempo y calidad de vida buenos en el paciente, y que además sean aceptables para el propietario. En el presente trabajo se ofrece una revisión de literatura sobre el diagnóstico y tratamiento del linfosarcoma en gatos, con la intención de que sirva de apoyo al estudiante y Médico Veterinario Zootecnista con interés en la clínica de las pequeñas especies.



2. DEFINICIÓN

El linfoma, es una neoplasia maligna de linfocitos que se origina en órganos sólidos con tejido linfoide como nódulos linfáticos, hígado, bazo u otro órgano. Esto diferencia entre linfomas y leucemias linfoides ya que esta tiene su origen en médula ósea (Vail, 1996; Gabor, 1998; Nelson, 2000; Álvarez, 2006).

3. SINONIMIA

Esta enfermedad se le conoce como linfoma, linfoma maligno y linfosarcoma (LSC) o neoplasia sólida (Gabor, 1998; Nelson, 2000; Álvarez, 2006).

4. INCIDENCIA

El linfoma representa, aproximadamente el 90% de los tumores hematopoyéticos del felino, y la incidencia en esta especie es mayor que en el perro e incluso del humano. Se estima una frecuencia de 200 casos por cada 100,000 de gatos en riesgo (Loar, 1998; Teskl, 1998; Soberano, 2005; Louwerens, 1999; Álvarez, 2006).

5. FACTORES DE RIESGO

La presentación del linfoma maligno en los gatos esta fuertemente relacionada con la infección del virus de la leucemia felina (LeVF). Aproximadamente el 70% de los gatos con linfoma presentan infección con el virus de la leucemia viral felina. Se presentan dos picos de edad de presentación en el gato, el primero alrededor de los 2 años de edad y el segundo entre 10 y 12 años de edad. En gatos no hay predilección de raza o sexo en la presentación. En general, los gatos jóvenes con linfoma son positivos a la leucemia viral felina (LeVF), mientras que los gatos de edad avanzada son negativos (Money, 1989; Loar, 1998; Álvarez, 2006).



La edad media de presentación es de tres años en gatos positivos a LeVF y de siete para los que no los son. También se ha relacionado al virus de la inmunodeficiencia felina en la patogénesis del linfoma felino, sin embargo aún no ha sido totalmente demostrado (Money, 1989; Loar, 1998; Álvarez, 2006),

Las células tumorales de estos animales tienen células con membranas antigénicas de oncornavirus felino (FOCMA). La detección del FOCMA representa la transformación maligna inducida de sus células, un tercio de los gatos con linfoma son negativos a la prueba de virus de leucemia felina. Estos gatos quizá han sido recientemente infectados con virus de leucemia felina por la respuesta inmune al virus pero no antes de que la inducción al tumor haya ocurrido (Money, 1989; Loar, 1998; Álvarez, 2006).

6. PATOLOGIA Y COMPORTAMIENTO NATURAL

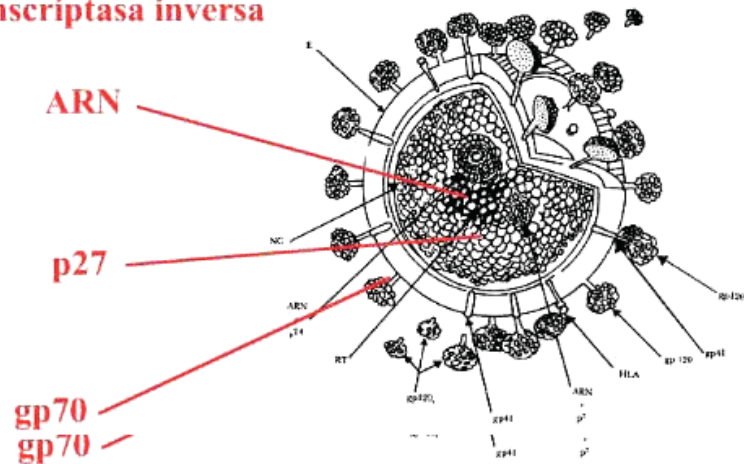
Los tumores comúnmente inducen signos clínicos que al invadir y destruir indirectamente interfiere con las funciones del cuerpo, produciendo cambios en sitios distantes del tumor a causar metástasis. Estos defectos distantes de malignidad se conocen como síndromes paraneoplásicos (Gaschen y Teske, 2000).

Los síndromes paraneoplásicos más conocidos y caracterizados son producidos por tumores que secretan sustancias hormonales como la paratohormona o insulina. Estas hormonas son distribuidas por la circulación y órganos blancos en los sitios distantes al tumor o sus metástasis; pueden ser estos la primera muestra de un mal severo (Gaschen y Teske, 2000).



FOCMA

Transcriptasa inversa



Esquema 1. Estructura del Virus de la Leucemia Felina (LeVF)

*Núcleo con el ARN y la enzima Transcriptasa inversa, responsable de la síntesis del ADN vírico a partir del ARN para posibilitar la inserción en el genoma de la célula infectada.

" Proteína interna p27, común a todas las cepas (antígeno de grupo) y utilizada en las pruebas de diagnóstico convencionales.

" Glicoproteínas de cubierta gp70 con cuatro subgrupos (A,B,C y FAIDS) cuya combinación determina la patogenicidad, virulencia e infectividad de la cepa (son la causa de los tan variados cuadros clínicos de la infección). También estimulan la respuesta inmune del huésped. Todos los gatos virémicos llevan el subgrupo A solo o combinado con B, C ó ambos. Parece ser que la unión de los subgrupos A y B determinan cuadros tumorales, mientras que la presencia del subgrupo C se asocia con anemias regenerativas.

" Proteínas de cubierta p15, mediadoras de la anemia y de la inmunodeficiencia provocadas por el FeLV.

" Antígeno FOCMA (Feline Oncornavirus Cell Membrane Antigen). En realidad no es un componente del virus. Se crea en la membrana de las células neoplásicas infectadas por el FeLV al interactuar las proteínas del virus con las de la membrana celular. Esta transformación es reconocida por el hospedador y se sintetizan anticuerpos anti-FOCMA. Altas concentraciones de Ac anti-FOCMA protegen al gato de los síndromes proliferativos (tumorales), pero no del resto de enfermedades asociadas al LeVF (Barreto, 2006).

Los síndromes paraneoplásicos mas comunes e importantes incluyen: caquexia del cáncer, hipercalcemia, hipocalcemia, hipoglucemia, eritrocitosis, osteopatía hipertrofica, anemia, leucocitosis, trombocitopenia, hipergammaglobulinemia, fiebre y anormalidades neurológicas (Gaschen y Teske, 2000).



6.1. Caquexia del cáncer

Es caracterizado por anorexia, pérdida de peso, debilidad, fatiga, estatus de degradación y función inmune deteriorada; las cuales no pueden ser resueltas por el producto alimenticio adecuado. La caquexia se puede presentar con o sin anorexia, y como consecuencia de alteraciones metabólicas. Si se presenta anorexia, esta no tiene causa aparente (mecánica, obstructiva, dolor, etc), el gato deja de comer abruptamente o en forma intermitente (Nelson y couto, 2000; Soberano, 2006).

Las causas de anorexia están relacionada a la liberación por parte del huésped de citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, FNT) y por parte del tumor a la liberación de sustancias inhibitorias del centro del hambre (SNC). La presentación clínica del síndrome ocurre en 87% de pacientes humanos hospitalizados de cáncer y se piensa que existe un porcentaje similar en Medicina Veterinaria (Gaschen y Teske, 2000; Rao, 2002).

En los pacientes cancerosos con caquexia se:

- 1) Disminuye la metabolización de drogas oncológicas y productos tóxicos.
- 2) Aumenta la toxicidad droga inducida.
- 3) Pobre respuesta al tratamiento.
- 4) Disminuye la calidad de vida.
- 5) Acortando la expectativa de sobrevida (Rao,2002).

En estadíos incipientes, en el paciente que rehúsa comer, se recomienda:

- 1) Calentar el alimento a temperatura, 35°C aprox.
- 2) Alimentos palatables, aromáticos (atún, sardinas)
- 3) Ambiente de tranquilidad (Rao,2002).

Cuando estos simples procedimientos fallan administrar estimulantes del apetito. El Diazepan a dosis de 0.05 a 0.5 mg/Kg SC da excelente y rápida respuesta. Puede potenciarse el efecto administrándolo conjuntamente con



ciproheptadina (antiserotonina) a dosis de 2-4 mg/kg via oral, una o dos veces al día (Gaschen y Teske, 2000; Rao, 2002).

6.2. Hipercalcemia

El linfoma es la causa más común de hipercalcemia en el perro y gato. Esta anomalía puede dar lugar a poliuria, polidipsia, depresión, debilidad, daño renal, encefalopatía, coma y muerte. Cualquier proceso neoplásico tiene el potencial de causar un nivel elevado del calcio (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006; Nelson y Couto, 2000).

La hipercalcemia resulta de factores de reabsorción de hueso local al actuar la paratohormona ectópica (PTH) o paratohormona proteica (PTH-rP), prostaglandinas (PGE, PGE₂), 1.25- dihidroxicolecalciferol (vitamina D), factor activador de osteoclasto, linfotóxica e interleucina-1 (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000; Soberanes, 2006).

En esta forma del síndrome paraneoplásico, la neoplasia induce factores que circulan y simulan la reabsorción renal de calcio. La hipercalcemia de malignidad tiene un efecto negativo en el pronóstico de los pacientes con cáncer: pacientes con linfoma sin hipercalcemia tienen una vida promedio (con quimioterapia) de 6-12 meses en comparación a los pacientes con linfoma e hipercalcemia donde su vida promedio (con quimioterapia) es de solo 3 meses (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

La enfermedad renal progresiva se manifiesta clínicamente como poliuria, polidipsia, vómito, hipostenuria y deshidratación. El calcio puede también afectar directamente los sistemas gastrointestinales, cardiovasculares y del sistema neurológico causando anorexia, vómito, estreñimiento, bradicardia, hipertensión, pérdida del músculo esquelético, depresión y coma. Por lo tanto, los animales



hipercalcemicos pueden tener pocas muestras o pueden constituir una emergencia metabólica (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

6.3. Hipocalcemia

La hipocalcemia por deficiencia de magnesio puede ocurrir debido a diarreas crónicas, hiperalimentación parenteral sin la suplementación del magnesio, terapia con cisplatino y enfermedad severa del hígado. La hipomagnesemia deteriora el efecto de PTH en sus órganos blanco, dado por resultado hipocalcemia secundaria a los aumentos en las concentraciones del fosfato serico que causan la precipitación del calcio en tejido fino (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

Las muestras clínicas asociadas a hipocalcemia se pueden dividir en síndromes agudos y crónicos. Si existe hipocalcemia crónica se puede asociar a debilidad, depresión, disturbios gastrointestinales y a cambios en el comportamiento tales como: irritabilidad y confusión (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

La causa subyacente se debe identificar y tratar cuanto antes; aunque es rara, cuando la hipocalcemia se refleja en las muestras clínicas, se debe administrar calcio por vía intravenosa y si es necesario, suplementar por vía oral con vitamina D (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

6.4. Hipoglucemia

La hipoglucemia es una manifestación común del síndrome paraneoplásico en perros y gatos. La concentración normal de glucosa en plasma varía de 70-120 mg/dl., un paciente es considerado hipoglucémico cuando su glucosa sanguínea es de 50mg/dl o menos: los mecanismos propuestos de hipoglucemia en cáncer son: secreción de insulina o un factor similar a insulina por el tumor, falla de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis y metástasis hepática. Los principales tumores asociados con hipoglucemia son: de origen pancreático los insulinomas y de origen



extrapancreático los carcinomas hepatocelulares, hemangiosarcomas, carcinomas mamarios y el carcinoma pulmonar (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

La causa más común de hipoglucemia de origen extrapancreático es la producción de un factor de crecimiento insulínico (IFG) por el tumor, este factor se une a receptores celulares estimulando el crecimiento celular resultando en efectos anabólicos sobre músculo, tejido adiposo e hígado (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

Los signos clínicos varían dependiendo del grado y duración de la hipoglucemia, así como de la tasa de disminución de la glucosa, generalmente predominan los signos neurológicos como son: debilidad, ataxia, ceguera, convulsiones, coma. En adición a los signos nerviosos una caída rápida de la glucosa sanguínea activa el sistema adrenérgico mostrando los pacientes temblores, taquicardia, vómito, hambre y varios grados de ansiedad (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

La hipoglucemia es un estímulo potente para desbloquear catecolaminas, la hormona del crecimiento, glucocorticoides y glucagón. Puede ser difícil identificar la causa de hipoglucemia en perros y gatos con tumores extrapancreáticos. Cuando estos son los productores de insulina se diagnostican identificando la concentración (normal o elevada) de insulina. La determinación de hipoglucemia en algunos casos puede requerir el muestreo periódico durante 72 horas. La cirugía puede ser el tratamiento opcional para los tumores que causan hipoglucemia, sin embargo, muchos tumores son malignos y posiblemente la cirugía no sea curativa (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000; Soberanes, 2006).



6.5. Eritrocitosis

La eritrocitosis se asocia a la producción creciente de eritropoyetina o por la hipoxia que induce el tumor. La eritropoyetina es producida normalmente por el riñón, algunos tumores renales y otros como linfosarcoma también la producen. Cuando la eritrocitosis es secundaria a las concentraciones elevadas de eritropoyetina, cuatro mecanismos posibles pueden ser responsables; por la producción del tumor de eritropoyetina; inducción de hipoxia que por el efecto de la masa tumoral, se relaciona con obstrucción o hipoxia vascular induciendo producción de eritropoyetina; elaboración del factor que estimula el desbloqueo de eritropoyetina; metabolismo del cambio de eritropoyetina (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

Otras causas de eritrocitosis incluyen los desordenes pulmonares y cardiacos, desviaciones venoarterial. La eritrocitosis del origen paraneoplásico puede ser distinguido de policitemia por la ausencia de esplenomegalia y policitemia secundaria por la ausencia de la saturación arterial disminuida del oxígeno (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

Los gatos con eritrocitosis presentan signos clínicos que incluyen letargo, depresión, anorexia, poliuria y polidipsia. La remoción quirúrgica del tumor es el tratamiento opcional. El uso de hipoxiurea (18 a 23 o 40 a 50 mg/kg. oral, dividido dos veces al día), es de utilidad para inducir la supresión reversible de la médula inhibiendo la síntesis de DNA o de la proteína (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

6.6. Síndrome ectópico de la secreción inapropiada de la hormona antidiuretica

La causa de la secreción inapropiada de ADH es debido a la producción de una molécula similar a la ADH por el tumor. Además, muchas drogas (incluyendo barbitúricos, clorpromazina, tiazidas y vincristina) pueden inducir los cambios bioquímicas y fisiológicos idénticos a este síndrome (Gaschen y Teske, 2000).



El tratamiento se dirige en la eliminación del origen o de la droga subyacente. Además, restricción del agua para normalizar la osmolaridad del suero puede ser provechosa en algunos pacientes. Los casos mas severos pueden ser tratados con domeclazina y la administración intravenosa de soluciones salinas hipertónicas (Gaschen y Teske, 2000).

6.7. Producción ectópica de la hormona adrenocorticotropica

El síndrome resulta de la producción excesiva de esteroides en las glándulas adrenales normales que están bajo influencia de producción ectópica de ACTH o de sustancias similares. Los signos clínicos son iguales a la enfermedad de Cushing. Los tumores son raramente supresibles con dexametasona. El tratamiento de elección es eliminar quirúrgicamente la neoplasia (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

6.8. Osteopatía hipertrófica

La osteopatía hipertrófica, es un desorden que se presente mayormente en los huesos de las extremidades en perros y raramente en gatos. Este síndrome paraneoplásico se asocia con los tumores primarios y metastáticos de pulmón y puede a menudo ser causa de inflamación y dolor en los huesos afectados. Otras condiciones neoplásicas y no neoplásicas asociadas a osteopatía hipertrófica incluye: sarcoma de esófago, rabdomiosarcoma de la vejiga urinaria, neumonía, enfermedad cardiaca congénita o adquirida y atelectasis focal del pulmón (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

Los resultados de la enfermedad son: aumento constante en el flujo periférico sanguíneo y la proliferación periosteal del hueso nuevo a lo largo de los ejes de huesos largos, comenzando con los digitales y extendiéndose a menudo hasta el fémur y húmero. Se presenta inicialmente proliferación suave del tejido fino, seguida



por la producción de osteofitos que tienden a irradiar las cortezas en 90° (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

La causa de este síndrome único es desconocida, sin embargo el tratamiento acertado por vagotomía sugiere un mecanismo neurovascular que pueda implicar un reflejo emaciado del tumor o de la pleura próxima llevada a través de fibras vagales aferentes (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

Los perros y los gatos con osteopatía hipertrófica presentan extremidades dolorosas, inflamadas y calientes al tacto. En los casos crónicos pudiera haber deformidad, las extremidades afectadas se ven alteradas funcionalmente después de que se elimine la etiología subyacente (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

Si es removido el tumor puede dar lugar a la resolución y a la regresión de los cambios en los huesos. Otros tratamientos tales como la vagotomía unilateral en la cara lesionada del pulmón, incisión de la pleura parietal, resección subperiosteal de la costilla, vagotomía cervical bilateral y el uso de analgesia, han sido sugeridos (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

6.9. Anemia

La anemia ocurre con frecuencia en pacientes con cáncer. Este síndrome paraneoplásico puede afectar la calidad de vida, respuesta a la terapia y el tiempo total de supervivencia (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006; Nelson y Couto, 2000).

La anemia puede ser ocasionada por enfermedad crónica, invasión de médula ósea por células tumorales, pérdida de sangre, supresión medular por quimioterapia, anemia megaloblástica, deficiencia de hierro y vitaminas, anemia hemolítica por microangiopatía y aplasia pura de células rojas. En muchos pacientes no es clara la



causa de la anemia y entonces se le denomina "anemia de enfermedad crónica", esta se asocia con una disminución en la vida promedio de los eritrocitos, metabolismo y almacenaje de hierro alterado y una respuesta disminuida de la médula ósea (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006; Nelson y Couto, 2000).

En la mayoría de los animales, no se encuentra una causa clara de anemia, la anemia se presenta en enfermedad crónica, es común considerarla para aquellos animales con metástasis o tumor diseminado y la causa asociada con la vida corta del eritrocito, desordenes de metabolismo del hierro, respuesta estrecha de la presión del hueso y por desorden en el almacenamiento del hierro. Clínicamente esta anemia es reconocida como normocítica normocrómica, con celularidad normal de médula ósea y metabolismo disminuido de hierro y secuestro de hierro en el sistema reticuloendotelial (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

La causa de anemia por pérdida de sangre como síndrome paraneoplásico no se entiende claramente. Esta pérdida de sangre puede ser obvia (como en los tumores superficiales) o no aparente (localizada en la vejiga o los tumores gastrointestinales). Anemia hemolítica microangiopática es considerada comúnmente en perros con hemangiosarcoma esplénico; ocurre secundario a hemólisis en la circulación arterial predisponiendo a daño endotelial arterial o del depósito de fibrina dentro de la arteria (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una causa importante de este tipo de anemia y se considera comúnmente en casos de hemangiosarcoma. La anemia hemolítica inmunomediada, que da lugar a la destrucción prematura de las células rojas por los mecanismos inmunes, es activada a veces por los tumores en animales (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

La anemia no regenerativa inducida por la quimioterapia se considera comúnmente en animales. La condición se asocia con frecuencia a la terapia crónica de drogas. Los cambios histológicos inducidos por la quimioterapia se observan



como hipoplasias de la médula o de otras líneas celulares que da lugar posteriormente a una disminución en las células rojas, a índices eritrocíticos normales y meticulositos (Gaschen y Teske; Nelson y Couto, 2000; Soberanes, 2006).

Los agentes quimioterapeúticos causan con frecuencia una reducción de las células y de las plaquetas en sangre. El grado de anemia asociado a la administración de agentes quimioterapeúticos es generalmente suave y sin muestras clínicas (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

Otras causas menos probables de anemia inducida por cáncer incluyen anemia leucoeritroblástica, displasia hematopoyética, hiperesplenismo, eritrofagocitosis, anemia megablastica y aplasia de células rojas. Muchos de los mecanismos trabajan solos o en conjunto induciendo una disminución de las células sanguíneas. Los signos clínicos relacionados a anemia se pueden eclipsar por la manifestación subyacente, pero los signos clínicos pueden limitar la calidad de vida del animal (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

El diagnóstico de anemia inducida por enfermedad inmunomediada se basa al encontrar anticuerpos o complemento en la superficie de la célula sanguíneas del animal a través de la prueba de Coombs o la prueba de aglutinación, así como la presencia de esferocitosis y anemia regenerativa (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

El tratamiento de todas las causas de la anemia se dirige a la eliminación de la condición neoplásica. Las transfusiones sanguíneas raramente se necesitan en la mayoría de los tipos de anemia inducida por enfermedad paraneoplásica. Si se administra eritropoyetina recombinante no resulta un buen apoyo en este tratamiento. Una disminución marcada en la concentración de hierro sérico se puede tratar con sulfato ferroso (10 a 20 mg, diariamente, vía oral), junto con una buena terapia para eliminar el tumor (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).



El manejo médico en anemia hemolítica inmunomediada con prednisona (2 mg/kg, diarios, vía oral) y azotioprina (2 mg/kg, diariamente por cuatro días o 0.5 a 1 mg/kg, cada día, vía oral), pueden ser indicados de la disminución de la condición neoplásica no es posible rápidamente. La ciclofosfamida puede tener valor limitante en el tratamiento de anemia hemolítica inmunomediada asociada a la condición en el perro (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000; Soberanes, 2006).

6.10. Leucocitosis

El mecanismo de la cuenta blanca celular sanguínea elevada es incierto pero puede implicar la elaboración de factores hematopoyéticos del crecimiento o resultar en necrosis del tejido fino y ruptura del leucocito granulado, dando lugar a retroalimentación positiva que inicia la producción creciente de neutrófilos. Cuando se presenta una leucocitosis mayor de $75000/\text{ml}^3$, se le conoce como reacción leucemoide y se ha asociado con carcinoma tubular renal, pólipos adenomatosos rectales y fibrosarcomas en perros, en el gato se ha visto frecuentemente con carcinomas de glándulas sudoríparas (Gaschen y Teske, 2000; Soberanes, 2006).

Generalmente, la condición no es significativamente clínica, sino que puede ser atribuida a sepsis. Si la leucocitosis es causada por la producción maligna en los factores hematopoyéticos del crecimiento, el dolor óseo se puede observar debido a la acumulación en la médula los precursores hematopoyéticos que se están dividiendo activamente. El tratamiento consiste en eliminar la condición neoplásica subyacente (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000; Soberanes, 2006).



6.11. Trombocitopenia

Es una condición seria sin importar la etiología, es reconocida comúnmente como efecto directo o como síndrome paraneoplasico asociado a enfermedad maligna. Los mecanismos asociados a la disminución de plaquetas con cáncer incluyen la producción disminuida de plaquetas sobre la médula, secuestro de plaquetas en los tubos capilares, consumo creciente de plaquetas, destrucción creciente de plaquetas y reducción en la presencia de factores hematopoyeticos del crecimiento (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

En todos los casos de trombocitopenia, la eliminación de la condición neoplásica subyacente es el tratamiento de elección. La coagulación intravascular diseminada se puede tratar con líquidos intravenosos, sangre entera o transfusiones de plasma y heparina. La trombocitopenia inmunomediada ha sido resuelta con éxito en perros por la eliminación del tumor y un buen tratamiento con las drogas inmunosupresivas tales como prednisona (2 mg/kg, diarios, vía oral) y azotioprina (2 mg/kg diariamente durante cuatro días o 0.5 a 1 mg/Kg., cada día). La vincristina (0.5 a 0.75 mg/m²), puede ser utilizado temporalmente para incrementar el numero de plaquetas (Gaschen y Teske, 2000, Nelson y Couto, 2000).

6.12. Hipergamaglobulinemia

Esta enfermedad es el resultado de la secreción excesiva de una línea monoclonal de inmunoglobulinas producidas por las células, IgG, IgM, IgA, los cambios en las proteínas son grandes y pueden ser identificados realizando inmunoelectroforesis de la proteína sérica. Además, las proteína de Bence Jonos (encadenamientos ligeros) se identifican raramente en la orina. Aproximadamente 75% de perros con tumores de células del plasma tienen desordenes del componente M. El predominio de esta condición en gatos con mieloma es desconocido pero es probable que sea igual. Otros tumores asociados a este



síndrome incluyen linfoma, leucemia linfocítica y macroglobulinemia primario (Gaschen y Teske, 2000, Nelson y Couto, 2000).

Las muestras clínicas que asociaron a desordenes del componente-M resultan de globulinas elevadas y del efecto directo del tumor. Sangrados nasales, conocidos como epistaxis, son el resultado de las proteínas elevadas que interfieren con la función normal de la plaqueta (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

Un síndrome de hiperviscosidad llega a ser evidente clínicamente cuando la proteína elevada disminuye la fluidez de la sangre, que involucren signos del sistema nervioso central, retinopatías, disturbios visuales y falla cardiaca congestiva. La descompensación renal puede ocurrir debido al desarrollo de amiloidosis o de la proteinuria renal de Bence Jones; la viscosidad creciente del suero causa una disminución de la perfusión renal y de la habilidad de concentración de la orina (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

Signos nerviosos (ataxia, nistagmo), ocurren secundarios a la hipoxia del tejido fino del sistema nervioso central causando por flujo alterado en sangre y disminución de la salida de oxígeno al tejido fino de los nervios. Puede ocurrir cardiomiopatía hipertrófica seguido por el incidente cardiaco generalizado causado por la carga de trabajo cardiaco secundario al alto volumen de sangre hiperviscosa. La hipoxia del miocardio también puede presentarse (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

El tratamiento de estos desordenes del componente-M gira alrededor de terapia antihumor y de apoyo apropiado. El síndrome de hiperviscosidad puede requerir la terapia inmediata dirigida hacia la reducción de los niveles de la proteína en sangre. Los antibióticos están indicados a menudo por que las células del mieloma secretan una sustancia inmune-depresiva que suprime la función del macrófago y del linfocito (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).



6.13. Fiebre

La fiebre es una complicación común del cáncer y de las infecciones. Aunque otras causas se han asociado a fiebre (toxicidad de la droga), algunas enfermedades neoplásicas causan una elevación de la temperatura corporal como síndrome paraneoplásico. La fiebre asociada al tumor se define generalmente como fiebre inexplicable que coincide con el crecimiento o la eliminación de un tumor (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

La fiebre inducida por el tumor puede resultar del desbloqueo de pirógenos de las células tumorales, de los leucocitos normales o de otras células normales. Estos pirógenos elaborados por el tumor puede actuar en el hipotálamo para reajustar la regulación de temperatura corporal. La incidencia de fiebre asociada con cáncer es desconocida en animales; en la gente el porcentaje es del 40% (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

La fiebre puede ser absolutamente debilitante y afectar la calidad de vida, respuestas a la terapia y tiempo de supervivencia; anorexia, depresión y otras muestras clínicas mal definidas se ven a menudo en estos animales. De vez en cuando, los actos del animal son normales a pesar de la alta temperatura del cuerpo (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

La fiebre que se relaciona directamente con la enfermedad se puede tratar sintomáticamente con antipiréticos o agentes antiinflamatorios no esteroideos. La resolución de la condición maligna subyacente da lugar generalmente a la desaparición de la fiebre (Gaschen y Teske, 2000).

6.14. Anormalidades neurológicas

La causa clínica de este síndrome neurológico en medicina veterinaria y humana aun no esta bien entendida; implica una diversidad de sitios anatómicos e



induce una gran variedad de síndromes (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

Son varios los informes en la literatura veterinaria de neuropatías periféricas inducidas por cáncer, incluyendo un caso de parálisis del nervio trigémino y síndrome de Horner en el perro. Los animales exhiben las muestras neurológicas secundarias causadas por la neoplasia, como: hipercalcemia, síndrome de hiperviscosidad, hepatoencefalopatía; son comunes. La eliminación de la condición neoplásica puede dar lugar a la resolución de estos síndromes neurológicos (Gaschen y Teske, 2000; Nelson y Couto, 2000).

7. FORMA DE PRESENTACIÓN

Los sistemas usados para clasificar las neoplasias linfoides de mamíferos generalmente han sido basados en un severo criterio, esto incluye distribución anatómica, morfología celular y características inmunológicas del tumor. Los sistemas de clasificación son auxiliares y válidos solo si: 1) diferentes clínicos o patólogos pueden colocar al tumor según su lugar en la categoría indicada, 2) el sistema es relativamente sencillo de usar, 3) hay buena correlación entre las categorías y la prognosis clínica (Loar, 1998).

Usando el criterio histopatológico, que es similar al sistema de Rappaport en humanos, se pueden clasificar los linfomas felinos. El método más común de clasificar el linfosarcoma felino es basado en la distribución anatómica de las lesiones primarias (Loar, 1998).

Se reconocen cuatro formas de presentación anatómica del linfoma en el perro y el gato, que son multicéntrica (generalizada), alimentaria (tracto gastrointestinal), mediastínica (tímica) y extranodal o misceláneos (renal, neural, ocular y cutánea), (Withrow, 1993; Green, 1998; Loar, 1998; Teskl, 1998; Zwahlen, 1998; Louwerens,



1999; Nelson, 2000; Dobson, 2001; Ettinger, 2002; Soberano, 2005; Álvarez, 2006; August, 2006).

Algunos autores clasifican al linfoma renal como una entidad patológica aparte, por que en gatos es mas común que en otras especies. Sin embargo, independientemente del sitio de origen, la enfermedad finalmente puede diseminarse e involucrar otros tejidos linfoides y no linfoides, particularmente el bazo, hígado y médula ósea (Álvarez, 2006; August, 2006).

El estatus de leucemia viral felino de gatos y linfosarcoma se da con las formas del daño. Las frecuencias difieren entre los estudios, del 70 a 85% de gatos con linfosarcoma en mediastino han tenido circulando en su organismo antígenos de leucemia viral felina. Aproximadamente del 60 a 80% de animales con linfosarcoma multicentral, 70 a 90% de éstos con leucemia primaria, y 40 a 60% con formas misceláneas y que quizá tengan positiva la prueba del virus de leucemia felina. Mientras que del 70 a 80% de gatos con linfosarcoma alimentario serán negativos a esta prueba (Álvarez, 2006).

7.1. Linfosarcoma mediastínico

También llamado como linfosarcoma del timo o torácico, el mayor volumen de este daño es localizado en el mediastino anterior del gato. La forma mediastínica se caracteriza por la presencia de signos respiratorios como disnea, intolerancia al ejercicio y tos. Algunos pacientes llegan a presentar disfagia y regurgitación. La hipercalcemia se presenta en un 40 % de los casos en el perro (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

La hipercalcemia es un signo paraneoplásico muy raro en gatos. Otros lugares que pueden ser involucrados son los nódulos linfáticos del esternón, preescapulares y mandibulares, los pulmones en asociación a la pleura, vísceras abdominales y ocasionalmente la sangre. La extensión de las lesiones en el linfosarcoma del timo



será clasificada según su daño relativo y la localización (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

La masa del linfoma en el tejido se incorpora a una o más estructuras linfáticas, por lo regular el tumor es encontrado en la región del mediastino anterior, inicialmente ocupa de la región craneal hacia caudal de este compartimiento. Cuando la masa es localizada caudalmente, la obstrucción ocurre a lo largo del tracto linfático, resultando un linfoedema y algunos grados de efusión pleural. Las masas originadas en la región craneal son menos pronunciadas, sin embargo estos tumores, protuidos con anterioridad, pueden generar linfonodos retrógrados o alargamiento de la región perineal de éstos (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

Otras estructuras afectadas por masas en el mediastino incluyen el esófago, traquea y pulmones, la dilatación secundaria del esófago cervical por una masa compresiva ha sido reportada en gatos con linfosarcoma en timo. La regurgitación recurrente podría ser un signo en muchos de estos animales. En suma, en muchos casos, el tumor puede ser desplazado de la traquea torácica, particularmente si la masa esta localizada caudalmente. La traquea puede ser desviada dorsalmente por el tumor, ocasionalmente, la compresión dorsoventral del lumen de la traquea puede ser observada (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

Cuando crece rápidamente el tumor, puede traer dificultades respiratorias por la compresión de uno de los pulmones, especialmente los lóbulos apicales, de forma similar la acumulación masiva de fluido pleural por la obstrucción linfática puede causar en un futuro atelectasis. Cuando esta adyacente al corazón el tumor puede obliterar el pericardio pero raramente aparece en el miocardio. Radiográficamente, en una proyección lateral quizá se muestre distorsión de la silueta normal cardiaca, particularmente en el aspecto anterior. Estos casos de linfosarcoma en el mediastino han sido reportados con formación de hueso ectopico son masas tumorales (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).



7.2. Linfosarcoma alimentario

El criterio usado más comúnmente para la clasificación es adaptado nuevamente por Clighton. En este sistema el linfosarcoma alimentario es diagnosticado cuando los sitios de tumor son el tracto gastrointestinal o los nódulos linfáticos mesentéricos, pueden ser afectados varios órganos abdominales. Uno de ambos pulmones puede ser considerado dentro de las formas alimentarias por algunos autores y como misceláneos por otros. El linfoma alimentario ocurre sobre todo en gatos mayores de edad y suelen ser negativo a FeLV (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

En gatos con linfosarcoma alimentario, las masas pueden ser simples o en grupos, ellos pueden coalescer para encontrarse a lo largo o pueden ser multilobulares. El linfosarcoma por lo regular es originado en los nódulos mesentéricos o puede ser metástasis desde la lesión primaria de nódulos intestinales (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

Cuando el intestino es afectado, todas las capas son generalmente involucradas. La mucosa sufre una severa invasión y puede resultar en una ulceración. La infiltración de tumores de la pared intestinal puede causar estenosis del lumen. En otros casos las lesiones nodales pueden ocurrir, resultando en la obstrucción de la cavidad peritoneal (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

La hepatomegalia puede ser resultado de la infiltración del linfosarcoma, cuando ocurre daño a nivel renal generalmente es bilateral. Las lesiones varían por la invasión microscópica del tumor o infiltración masiva. En contraste con el linfosarcoma en mediastino donde las células B son las involucradas, en este caso las células que lo hacen son las T (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).



Los signos suelen incidirse pero después son progresivos. Uno de los signos más típicos cuando se involucra la región gastrointestinal son anorexia, pérdida de peso, vomito y diarrea. Otro de los signos más comunes es encontrar una masa firme a la palpación abdominal (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

7.3. Linfosarcoma multicentral

Los gatos con este tipo de linfosarcoma tienen tumores en más de una zona linfática. En esta forma de daño, existe una linfadenopatía visceral y periférica que quizá sea generalizada. Algunos autores los consideran misceláneos (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

Histológicamente, los linfonodos de los gatos se consideran linfosarcomas multicentrales ya que muestran localización de células malignas en áreas paracorticales. La arquitectura de los nódulos es destruida por el desarrollo del tumor, también se puede encontrar leucemia, tal como en el linfosarcoma alimentario (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

Clínicamente, el linfosarcoma multicentral en gatos es más variable que en otros daños y depende del sitio donde existe el mayor volumen, en el perro puede existir una linfadenopatía y se marcará como prioridad en los signos clínicos (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

Los propietarios no reportarán que existe un proceso inflamatorio a nivel de nódulos linfáticos, involucrando los mandibulares, preescapulares, popíteos, inguinales y regiones axilares ya que a la palpación es muy raro que exista un engrandecimiento notable de 2 hasta 3 cm. y podría pasar desapercibido (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).



Los gatos que presentan alguna organomegalia requieren de un manejo de diagnóstico más invasivo, la cirugía exploratoria con biopsia es necesaria para confirmar el diagnóstico de linfosarcoma. Las pruebas de diagnóstico como química sanguínea y hemograma son necesarias, además de los análisis de orina y citología, puede existir un perfil sanguíneo de leucemia (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

Sin quimioterapia citotóxica, los gatos pueden presentar linfosarcoma multicentrico y si no es tratado, después se pueden presentar otras formas de linfoma. Los signos más comunes son anorexia, anemia, caquexia, en estos animales el volumen del tumor es generalmente pequeño, la morbilidad y muerte puede ocurrir si tiene el virus de leucemia felina, la remisión de este tumor puede ser de hasta 2 años (Green, 1998; Loar, 1998; Álvarez, 2006; August, 2006).

7.4. Linfosarcoma misceláneo

Estos tumores son los desconocidos o sin clasificación. Esta categoría incluye casos cuyos tumores tienen mayor volumen y en sistemas alimentarios, hematopoyéticos o linfáticos. Las áreas donde mayormente se presentan son la piel, sistema nervioso central, ojos, cavidad nasal y pulmones (Loar, 1998; Álvarez, 2006).

7.4.1. Piel

El linfosarcoma cutáneo ha sido reportado raramente en el gato, suma menos del 3% de los casos de linfoma. Los gatos donde la piel esta involucrada regularmente es negativa a la prueba de virus de leucemia felino. La lesión en la piel puede aparecer como discreta, múltiple y pueden estar involucrados los nódulos. El diagnóstico diferencial para gatos presenta nódulos multifocales incluyendo daños infecciosos, puede existir el 50% de la reducción del tumor (Loar, 1998; Álvarez, 2006).



7.4.2. Sistema nervioso central

La invasión en el sistema nervioso central y sus nervios periféricos se ha reportado con linfoma. El linfoma es el segundo tumor más común, detrás de los meningiomas, un tercio de los gatos presentan este tipo de tumores. El linfoma en el sistema nervioso central ha sido reportado más frecuentemente en el espacio extradural del canal espinal (Loar, 1998; Álvarez, 2006).

Los signos clínicos más comunes en el linfoma del sistema nervioso central son compresión secundaria espinal cuando el tumor ocurre a nivel cervical, toracolumbar o área sacra. Otros sitios reportados han sido los nervios periféricos, los plexos nerviosos y el cerebro, frecuentemente se encuentra también se encuentra en otras regiones anatómicas (Loar, 1998; Álvarez, 2006).

Las edades en que se puede presentar este linfoma es entre los 7 meses y los 17 años y no está documentado que presenten positiva la prueba de virus de leucemia felina. El manejo del diagnóstico depende de la localización de la invasión, se puede realizar una radiografía espinal y una mielografía que incluye los fluidos espinales. Cuando existe linfoma en sistema nervioso central éste puede tener metástasis hacia el área primaria renal (Loar, 1998; Álvarez, 2006,).

7.4.3. Pulmones

Cuando se involucra a nivel renal también puede invadir otros órganos, tanto el tracto gastrointestinal como los nódulos periféricos. El sitio donde se encuentra mayor cantidad de masas es donde se especifica el daño. El tumor a nivel pulmonar regularmente es bilateral, particularmente cuando a nivel renal es irregular (Loar, 1998; Álvarez, 2006).

Sin quimioterapia citotóxica, los gatos con linfoma renal pueden mostrar un rápido deterioro en las funciones de los pulmones y por lo tanto, la muerte. Dos



tercios de los gatos tratados tienen una respuesta completa. 80% de los gatos responde con una reducción del 50% del volumen del tumor. El tiempo de sobrevivencia se estima en un rango de 2 meses a 3 años. Las causas porque falle el tratamiento y se genere la muerte es por la progresiva disfunción de los pulmones o se puede generar metástasis al sistema nervioso central (Loar, 1998; Álvarez, 2006).

7.4.4. Otros sitios

Las localizaciones primarias menos frecuentes reportadas en linfosarcoma son los ojos, cavidad nasal y la gingiva. Los gatos con, linfosarcoma ocular usualmente han sido positivos a la prueba del virus de leucemia viral felino y aparece una pobre respuesta a la quimioterapia citotóxica. Los gatos con otras formas de daño en zonas 25 oculares como la cavidad nasal pueden provocar malformaciones faciales (Loar, 1998; Álvarez, 2006).

El tejido para confirmar el diagnóstico puede ser obtenido de citología nasal o biopsia. La prevalencia del antígeno del virus de leucemia viral felina no ha sido bien descrito por este tipo de linfosarcoma. Puede existir una remisión completa de los 5 a 10 meses. Este estudio reportó el tratamiento de un caso de linfosarcoma en gingiva en un gato con el estatus de leucemia viral felina desconocido (Loar, 1998; Álvarez, 2006).

7.5. Linfosarcoma renal

El linfosarcoma renal es asociado con signos de insuficiencia renal, los riñones se pueden encontrar aumentados de tamaño, firmes e irregulares y generalmente la afección es bilateral incluyendo poliuria y polidipsia, anorexia y depresión (Nelson y Couto, 2000; August, 2006; Álvarez, 2006).



Se ha sugerido una asociación entre linfoma renal y del SNC en los gatos, hasta el punto de que algunos clínicos recomiendan utilizar drogas antineoplásicas que alcancen altas concentraciones en el SNC, en el intento de prevenir la diseminación secundaria al SNC. Entre 25 y 50% de gatos afectados son positivos a LVFe. El linfoma renal es relativamente común en gatos, pero es raro en perros (Nelson y Couto, 2000; August, 2006; Álvarez, 2006).

8. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la historia clínica completa, examen físico, diagnóstico y estadificación clínica. Antes de instituir en el tratamiento, el diagnóstico se debe confirmar con citología o histopatología, debe obtenerse una base de datos mínima consistente en un hemograma, perfil bioquímica sérica, cuentas de plaquetas, análisis de orina, radiografías de tórax y abdomen (Vail y Ogilvie, 1996; Nelson y Couto, 2000).

Existen distintos grados en la presentación de la enfermedad, para clasificarlos, se evalúa la extensión de la enfermedad, presencia de signos paraneoplásicos y/o la existencia de una enfermedad oculta. En esta clasificación se reconocen si los signos de enfermedad sistémica están presentes o no. Se utiliza el esquema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su clasificación (cuadro 1) (Vail y Ogilvie, 1996; Álvarez, 2006).

Esta se basa en los resultados del examen físico, resultados de pruebas de laboratorio, estudios imagenológicos, evaluación citológica de aspirados con aguja fina de tejidos linfoides y médula ósea afectados, evaluación histológica de tejidos linfoides afectados, biopsia de médula ósea y evaluación oftalmológica. Si se encuentran presentes signos sistémicos del sistema nervioso central, el examen de líquido cefalorraquídeo debe ser realizado (Vail y Ogilvie, 1996; Álvarez, 2006).



Cuadro 1. Clasificación de grados clínicos del linfoma en perros y gatos por la organización mundial de la salud

GRADO I	Cuando un solo ganglio linfático o tejido linfático de un solo órgano se encuentra implicado.
GRADO II	Cuando una cadena ganglionar se encuentra implicada.
GRADO III	Implicación generalizada de todos los ganglios linfáticos.
GRADO IV	Implicación del hígado y/o bazo con o sin los grados I a III.
GRADO V	Manifestación en sangre periférica, implicación de la médula ósea con o sin grados I a IV.
SUBGRADO A	Sin signos sistémicos.
SUBGRADO B	Con signos sistémicos.

(Vail y Ogilvie, 1996; Álvarez, 2006; Soberano, 2006).

La clara definición del grado clínico del paciente permitirá conocer el pronóstico del animal. Para ello, la revisión clínica completa del paciente brindará información de utilidad y también permitirá indicar de manera racional los métodos complementarios adecuados (Vail y Ogilvie, 1996; Álvarez, 2006; Soberano, 2006).

El grado de la enfermedad está correlacionado con la supervivencia; los gatos con linfoma menos avanzado (grado I y II) tuvieron una supervivencia media de 7.6 meses. Estos resultados se compararon con los felinos con linfoma grado III y IV y con grado V, los cuales tuvieron supervivencias medias de 3.2 y 2.6 meses, respectivamente. Otro factor pronóstico es la respuesta al tratamiento (Vail y Ogilvie, 1996; Álvarez, 2006; Soberano, 2006).

Los gatos que tienen una respuesta completa viven más que los respondedores en forma parcial. Otros factores pronósticos descriptos en el linfoma felino son: el sitio anatómico, el status viral (VLF) y la combinación entre el grado clínico y el status viral (Vail y Ogilvie, 1996; Álvarez, 2006; Soberano, 2006).



8.1. Hemograma

En estudios de gatos con linfosarcoma, el hemograma revela una anemia normocítica normocrómica, esto podría ser atribuido al virus de leucemia felino, ya que existe una infiltración de las células tumorales y al metabolismo del daño crónico. Otras causas adicionales de la anemia en estos gatos incluyen la hemorragia gastrointestinal o hemólisis inmunomediada (Loar, 1998).

Los leucocitos anormales son notados en muchos gatos con linfoma, no más del 25% mostró un número significativo de células tumorales circulantes, la sangre es examinada cuidadosamente, y revela que hay una serie de linfocitos atípicos en alrededor del 60% de los casos, en 20% de los casos se encuentra también leucopenia (Loar, 1998).

8.2. Estudio bioquímico

Muchas de las anormalidades reportadas en el estudio bioquímico de linfosarcoma ocurren por la infiltración secundaria de algún órgano, el sitio más común para este tipo de infiltración es el riñón (Nelson y Couto, 2000).

Los niveles de bilirrubina en el hígado son elevados, por eso el hemograma reporta hiperbilirrubinemia, y existe una azotemia renal primaria que ha sido reportada en animales con una severa invasión de estos órganos (Loar, 1998).

8.3. Histopatología

En la evaluación histopatológica de los tejidos de los animales con alguna forma de linfosarcoma pueden revelar infiltración moderada de varios sitios sin que se presenten cambios en la química sanguínea. La hipercalcemia es muy rara de encontrarla en gatos con linfosarcoma, esto es en contraste con el perro, ya que de 10 a 15% de los animales afectados con linfosarcoma han tenido un alto nivel sérico



de calcio, alrededor del 50% de estos perros tienen alguna forma de linfoma en el mediastino (Loar, 1998; Vail y Oglive, 1996).

Microscópicamente, el diagnóstico de linfoma puede ser difícil, indistintamente de la forma, porque las células tumorales no se distinguen de las células linfoides normales, a lo largo de la estructura linfática se van mostrando elementos linfoides hipercelulares que se presentan como una posible hiperplasia (Loar, 1998; Álvarez, 2006; Vail y Oglive, 1996).

En general la homogeneidad de los tipos de células, la descripción normal de su arquitectura nodal y la infiltración de células en sitios no linfáticos son solamente histológicamente evidenciables (Loar, 1998; Álvarez, 2006; Vail y Oglive, 1996).

8.4. Citología

A la examinación de material citológico se muestra una gran cantidad uniforme de linfoblastos que muestran una gran variedad en el tamaño del núcleo, además, dependiendo de la cronicidad de la lesión, los linfocitos y macrófagos pueden estar presentes (Park, 1994; Loar, 1998; Nelson y Couto, 2000; Sparkes, 2006).

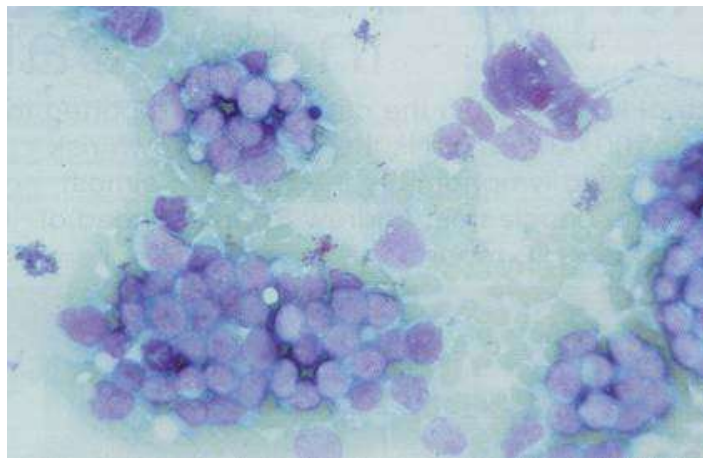


Imagen 1. El diagnóstico citológico en caso de sospecha de linfoma maligno se obtiene fácilmente en la categoría “la célula grande ,” y “la célula pequeña” seguido por la célula mezclada, pequeña y grande (Park, 1994).



Los linfosarcomas están compuestos por una población monomórfica de células linfoides fundamentalmente inmaduras (gran porción de núcleo: citoplasma, citoplasma azul oscuro, patrón cromatínico en grumos y nucleolos). Las células de los mediastinos están compuestas en primer lugar por linfocitos granulosos (Park, 1994; Loar, 1998; Nelson y Couto, 2000; Sparkes, 2006).

8.5. Radiología y ultrasonido

La radiología es una herramienta de gran ayuda para determinar la extensión de la enfermedad. Las radiografías torácicas revelan un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos retroesternales o taqueobronquiales, infiltrados pulmonares, masas mediastínicas, y/o efusión pleural. Las anomalías detectadas en radiografías abdominales incluyen un aumento de tamaño del hígado, bazo, ganglios linfáticos ilíacos, y/o efusión abdominal sin embargo, el estrés de la radiografía puede ser fatal. La disnea respiratoria o cianosis podría ser tratada con oxígeno, también es recomendada la toracocentesis (Loar, 1998; Álvarez, 2006; Subirós, 2006).



Imagen 2. Radiografía ventro dorsal del tórax de un gato con linfosarcoma mediastinal. Se aprecia una importante masa en la región mediastinal que desplaza caudalmente corazón y pulmones y provoca derrame pleural (Bareto, 2006).



La ultrasonografía constituye una herramienta invaluable en la evaluación de linfoma abdominal, también es útil en la evaluación de masas mediastínicas (Nelson y Couto, 2000; Baretos, 2006; Subirós, 2006).

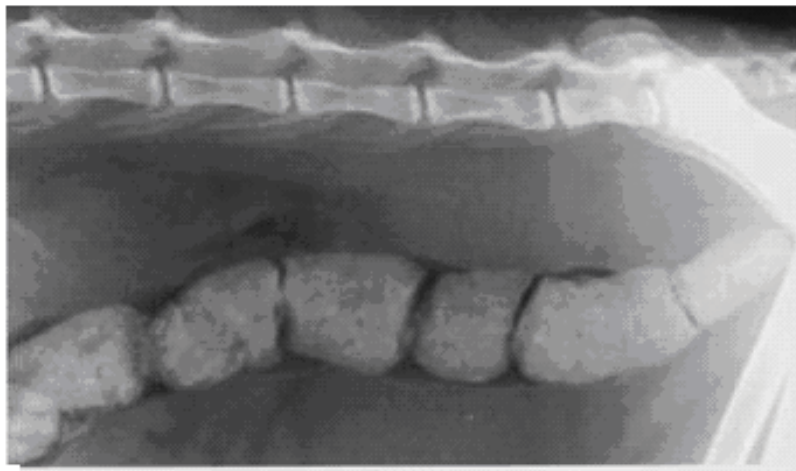


Imagen 3. Radiografía abdominal de un gato con linfoma multicentrico en la cual se observa una linfopatia sublumbar (Spaker, 2006).

En los gatos con LSA intraabdominal es habitual detectar diversos signos ecográficos, incluyendo: hepatomegalia, esplenomegalia, cambios en la ecoestructura del hígado o bazo (ecogenicidad mixta o áreas hipoecoicas múltiples), linfadenopatía, masas esplénicas y efusión (Nelson y Couto, 2000; Baretos, 2006; Subirós, 2006).

En distintas estadísticas sobre el LSA alimentario felino, la ecografía posibilitó la detección de: masas hipoecoicas en la pared gástrica/intestinal, engrosamiento mural gástrico focal o difuso, espesamiento simétrico de la pared intestinal, pérdida de la apariencia estratificada normal de la pared gastrointestinal, y linfadenopatía abdominal (Nelson y Couto, 2000; Baretos, 2006; Subirós, 2006).

Por último, la aspiración con aguja fina y biopsia también son realizadas sin inconvenientes bajo la guía ecográfica. Uno de los mayores inconvenientes con la



ecografía intestinal es la escasa regularidad en las posiciones anatómicas (tanto en caninos como en felinos). Es decir, se pueden reconocer sin dificultad el duodeno desde el píloro hasta la curvatura caudal (porción descendente) y el colon en sus segmentos transverso y descendente; el resto del tubo entérico (Nelson y Couto, 2000; Baretos, 2006; Subirós, 2006).



Imagen 4. Ecográfica de un linfosarcoma intestinal difuso. Esta presentación provoca un síndrome de malabsorción difícil de diagnosticar clínicamente (Baretos, 2006).



Imagen 5. Ecográfica de un linfoma mediastinal (Baretos, 2006).

8.6. Otras pruebas diagnósticas

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permite la amplificación de las secuencias de ADN que cifran para el receptor de células B o T en una población de linfocitos. En tejido fino que contiene linfocitos de una variedad de clones, la amplificación de PCR del ADN que codifica la región receptora producirá productos de diversos tamaños, en casos de males linfoides, la amplificación de PCR producirá un producto de tamaño predominante, esto indica la presencia de una población de linfocitos ampliados clonalmente (Jackson, 2000).

Aunque esta tecnología permite la identificación de una población linfóide maligna su utilidad clínica es limitada, por que la mayoría de los casos con linfoma se pueden diagnosticar inequívocamente por métodos más simples (Jackson, 2000).



8.7. Diagnóstico diferencial

En los gatos con linfosarcoma se pueden considerar los diagnósticos diferenciales:

- Para linfadenopatías incluye enfermedades infecciosas (las producidas por bacterias, rickettias, parásitos y hongos, enfermedades inmunomediadas, lupus eritomatoso y otros tipos de neoplasias).
- Linfoma alimentario incluyen enteritis linfocítica plasmática, otros tipos de neoplasia intestinales como mastocitoma y adenocarcinoma, enfermedades granulomatosas del colon y síndrome hipereosinofílico.
- Linfoma mediastínico incluye tumores de tiroides ectópicos, tumores de base del corazón, timoma y granulomatosis pulmonar linfomatoide.
- Linfoma cutáneo incluye infecciones, trastornos cutáneos inmunomediados, parasitosis y otras dermatopatías neoplásicas (Loar, 1998; Vail y Oglive, 1996).

9. TRATAMIENTO

Una vez que se ha llegado a un diagnóstico definitivo y se ha establecido el grado clínico correcto, se debe llevar a cabo una discusión con el propietario en cuanto al pronóstico y tratamiento. El propietario debe ser informado sobre las probabilidades de remisión y supervivencia, duración de estas, costos del tratamiento y efectos secundarios. Se recomienda entregarle una copia del protocolo que se va a administrar junto con el programa de los tratamientos y revisiones (Álvarez, 2006).

Existen diferentes tratamientos como la extirpación quirúrgica, radioterapia, y quimioterapia sin embargo; el tratamiento de elección para el linfoma felino es la quimioterapia, esta produce en la mayoría de los casos una resolución de los signos clínicos y anormalidades en los resultados de laboratorio vistos en la presentación del caso, por varios meses sin detrimento en la calidad de vida (Vail y Oglive, 1997).



9.1. Quimioterapia

El protocolo de quimioterapia y los resultados del tratamiento han sido reportados. La mayoría de los reportes indican que los gatos con linfoma responden bien a la quimioterapia, algunos investigadores han sugerido que hay una relación entre la localización anatómica y la respuesta, con masas en el mediastino craneal muestran la mejor respuesta al tratamiento (Loar, 1998).

9.1.1. Tratamiento de primera línea

Quimioterapia con un solo fármaco (monoterapia) la mayoría de los oncólogos veterinarios están de acuerdo que, el uso de un solo fármaco debe ser evitado, al menos que la meta de la terapia sea un tratamiento paliativo y no la obtención de un aumento en el período de remisión (Moore, 2005).

La doxorubicina ha sido efectiva cuando es administrada como agente monoterapéutico en el manejo de los gatos con linfoma que han mostrado remisión con la quimioterapia con el protocolo COP. Cuando la doxorubicina fue utilizada como una parte de la inducción de un protocolo con varias drogas (dado en el comienzo de la 3ª a 6ª semana de tratamiento), 67% de 132 gatos tuvieron remisión. Un estudio reciente demostró que la doxorubicina tuvo eficacia limitada como un agente solista para el tratamiento de linfoma en gatos (Kristal, 2000).

La doxorubicina fue administrada IV a una dosis de 25 mg/m² durante 3 a 5 minutos, o 1 mg/Kg. diluida con 30 ml de solución NaCl al 0.9% y dado durante 20 minutos. El tratamiento fue repetido cada 3 semanas por un total de 5 tratamientos (Kristal, 2000).

La respuesta parcial fue definida como un 50% de reducción del tumor y aseveración de los signos clínicos atribuidos a un linfoma por un periodo menor a 3 semanas. La no respuesta fue definida como una reducción del tumor menor al 50%,



incrementándose este en respuesta a una duración mucho menor de 3 semanas (Kristal, 2000).

Dentro de los protocolos simples, se observaron respuestas variables con las siguientes drogas: prednisolona, ciclofosfamida, clorambucilo, vincristina, L-asparaginasa, idarrubicina y mitoxantrona. A pesar de ello, la quimioterapia combinada es el esquema recomendado para el tratamiento del linfoma felino (Jackson, 2000).

9.1.2. Protocolos combinados,

El protocolo de COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) ha sido la combinación estándar para el tratamiento de linfoma felino COP es un protocolo relativamente poco tóxico, así como relativamente barato (ver anexo 1). En general, COP causa remisión completa en alrededor del 70% de los gatos con linfoma con una media de 130 días (Kristal, 2000; Zwahlen, 1998; Moore, 2005).

El protocolo COP más el agregado de Doxorubicina (COPA) ha sido estudiado y se observaron mayores tiempos de control de la enfermedad (ver anexo 2). En un estudio realizado por Moore (2005) el grupo de felinos tratados con el protocolo COP tuvo una remisión media de 83 días. El otro grupo que recibió COP + doxorubicina tuvo un periodo de remisión medio de 259 días.

Otros protocolos son combinar COP (COAP) con metotrexata, L-asparaginasa, citosina arabinoda o idarubicina (ver anexo 3). Los casos de remisión completa entre 32 y 79% con una duración media de 83 a 213 días han sido reportados con estos protocolos (kristal, 2000).

Los fármacos que conforman este tipo de protocolos, deben ser efectivos como agentes únicos contra el tipo de tumor específico, deben tener diferentes mecanismos de acción y no presentar toxicidad coincidente. Los protocolos



combinados con mayor duración de remisión son los que incluyen a la doxorubicina (Álvarez, 2006).

Un protocolo aceptado de la quimioterapia que utiliza L-esparginasa, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, mitoxantrona y prednisona (anexo 5) se modificaron fueron utilizados para tratar 60 gatos con linfoma. El tiempo de supervivencia de mediana para estos 60 gatos era 116 días. De los 60 gatos, 48 entraron rápidamente remisión completa que sigue la administración de L-esparginasa, vincristina y prednisona (completa la tasa de remisión 80%) y estos gatos tuvieron una supervivencia de mediana de 187 días. Los gatos que sobreviven las primeras 16 semanas de la quimioterapia gozaron generalmente remisiones robustas (por encima de 1 año) o fueron curados de su malignidad (Malik, 2003).

9.2. Radioterapia

Existen tres situaciones en las que podremos utilizar radiaciones ionizantes. La primera es su utilización conjunta con la quimioterapia para mejorar la probabilidad de una rápida remisión. La situación siguiente es su utilización cuando el tratamiento quimioterapéutico debe ser pospuesto, por motivos referidos al cuadro de situación del paciente. Y por último, la radioterapia es útil en aquellos casos en donde la neoplasia es resistente a la quimioterapia (Court, 2005).

Según el sitio de asiento del linfoma, 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 descriptos de tratamiento con radiaciones en el linfoma felino son: el sistema nervioso central, la cavidad nasal, y la piel (linfoma cutáneo) (Court, 2005).



Entre los sitios de asiento del linfoma felino, la cavidad nasal tiene características particulares con relación al tratamiento radiante. Esto se debe, entre otras cosas, a la incidencia mayor de linfomas nasales en los felinos y a la correcta marcación del campo de tratamiento radiante (masa tumoral confinable y correcta oxigenación tisular). El pronóstico para los felinos con linfoma confinado a la cavidad nasal y sus senos es excelente (Soberano, 2006).

En un estudio realizado por Elmslie y col. (1993) donde el promedio medio general y tiempos de remisión de mediana para los 8 gatos con remisión completa eran 123 semanas y 114 semanas, respectivamente (recorre 4 a 277 semanas). Tres de los 8 gatos han estado en la remisión completa para más de 131 semanas y están todavía vivos. Tres gatos que logran remisión local completa linfoma desarrollado fuera del campo de la radiación. Un gato tuvo reaparición en el sitio de la irradiación. Los resultados del estudio retrospectivo sugieren esa radioterapia con y sin la quimioterapia puede ser efectivo para el tratamiento de linfoma localizada en el gato.

9.3. Tratamiento para LeVF

9.3.1. Antivirales

Se ha intentado con inhibidores de la transcriptasa inversa como el AZT Retrovir ® y la dosis es 5-10 mg/Kg / 12 horas VO durante 6 semanas. Vigilar anemia, citopenias y hepatotoxicidad. El compuesto PMEA (9-(2-fosfonilmetoxietil) adenina) es el mejor inhibidor in vitro de la replicación de los retrovirus, pero su alta hepatotoxicidad y la depresión linfoide que provoca le hacen por ahora poco útil. Ambos han demostrado ser efectivos para mejorar los síntomas, pero no varían el estatus viral del gato. Además no se recomienda un tratamiento más allá de 3 semanas, para evitar efectos iatrogénicos irreversibles (Barneto, 2006; Dow y Zeidner, 1994).



9.3.2. Inmunomoduladores

Se utilizan desde la primera prueba ELISA + y en cualquier grado de viremia. Mejoran la respuesta inmune y previenen infecciones oportunistas. Mejoran además la actitud del animal y el apetito. Se utiliza una mezcla de Interferón humano y Propionibacterium acnes de la siguiente manera: Se parte de un vial de Interferón (Intron A®, Roferón®) de 3 millones de UI. Se diluye en una botella de 500 ml de suero fisiológico para obtener la solución madre (Barneto, 2006; Dow y Zeidner, 1994).

Esta se puede mantener en el congelador durante un año. La solución madre posee una concentración de 1/6000 UI. De la solución madre se toma 1 ml y se añade a otra botella de 100 ml de suero fisiológico, con lo que se obtendrá solución hija concentrada al 1/60. Esta permanece estable en refrigeración 6 meses. La dosis es de 1 ml de sol. hija/ gato y día VO. Si se une el interferón a otro inmunomodulador el efecto es mejor. Se utiliza Propionibacterium acnes (Pro-Tec inyectable®, Lab. Ovejero) a razón de 0.5 ml/ 15 días vía SC (Barneto, 2006; Dow y Zeidner, 1994).

Tratamiento de gatos sintomáticos (anemia de menos de $5 \times 10^6/\text{mm}^3$ de GR) con Interferón felino (Virbagen® Lab. VIRBAC). 1 millón U/ kg. SC cada 24h. Durante 5 días. Control de sangre a los 14 días. Si ha aumentado la cifra de GR hasta más de $5 \times 10^6/\text{mm}^3$, repetir la pauta otros 5 días más y a los 2 meses otra pauta de 5 días más (Barneto, 2006; Dow y Zeidner 1994).

9.3.3. Vacunación

Se han intentado varios métodos para vacunar a los gatos contra FeLV, como vacunas inactivadas o a bases de subunidades o péptidos sintéticos. Ninguna vacuna llega al 100% de efectividad, por lo que deben asociarse a otras medidas de prevención. En la primovacunación deben ponerse 2 dosis con 3-4 semanas de



intervalo. El refuerzo es anual. Sólo se vacunaran a aquellos gatos cuyas pruebas de diagnóstico den negativas desde el principio (Dow y Zeidner, 1994).

Los virémicos persistentes no se podrán beneficiar de la vacunación en ningún caso. Un gato portador latente no debe ser vacunado contra ninguna enfermedad, ya que ello supondrá una estimulación a la producción de Ac por parte de los linfocitos y estos se encuentran hipotéticamente infectados por ADN viral. La estimulación en la producción de Ac provocará estimulación en la producción del FeLV (Barneto, 2006; Dow y Zeidner, 1994).

Existen en el mercado por lo menos cuatro vacunas contra el FeLV, VacSyn/FeLV®, Fevaxyn FeLV®, y Fe-O-Vax® son vacunas inactivadas, que afirman tener grados de protección alrededor del 90%. Leucogen® es una vacuna contra FeLV de subunidades, que se ha venido utilizando en Francia desde 1988 (Dow y Zeidner, 1994).

10. PRONÓSTICO

Las variables que se han identificado que influyen en la respuesta al tratamiento y tiempos de supervivencia fueron identificados la edad, estadio, signos clínicos, localización anatómica del tumor, sexo, raza y estatus de la leucemia viral felina (Mooney, 1989; Gabor y Malik, 1998)

El estado LeVF no influye en la respuesta a la terapéutica o la duración de la remisión; sin embargo se ha relacionado con la supervivencia 9.1 meses para negativos a LeFV comparado con 4.2 meses en positivos a LeVF (Moore y Mahony, 1997).

La prueba de cuadrantes Chi se asoció para separar cada variable. El método Kaplan-Meier o método de producto-límite fueron utilizados para estimar la supervivencia en función de los pronósticos de los subgrupos. La prueba de rango de



logaritmo fue usada para determinar la asociación de los grupos sobrevivientes (Louwerens, 1999).

La respuesta al tratamiento es uno de los mejores indicadores de la prognosis en gatos, aparentemente ciertas variables pueden ayudar a comprobar el daño de la leucemia viral felina, y con que frecuencia puede recidivar (Mooney, 1989).

Los tiempos de sobrevivencia fueron cortos para ambos, tanto prueba positiva como negativa de leucemia viral felina en gatos con estados III, IV y V del linfoma que para gatos con estado I y II, indicando la importancia de cada diagnóstico y tratamiento. La prueba positiva del virus de leucemia felino en gatos se asocia a otro tipo de desórdenes. La anemia fue un signo secundario encontrado en gatos con linfoma tipo I y II (Mooney, 1989; Louwerens, 1999).



11. CONCLUSIONES

El linfosarcoma es la neoplasia hematopoyetica más común en gatos, su comportamiento se considera maligno y de etiología desconocida, sin embargo; se le relaciona en un 70% de los casos con la infección del virus de la leucemia felina (LeVF). La presentación varía según la edad de 2 a 4 años para gatos infectados con el virus de leucemia felina y de 5 a 11 para gatos que no están infectados con este virus.

Los signos pueden ser inespecíficos y variables según los órganos o tejidos afectados por esta neoplasia. El sitio anatómico en el cual más comúnmente se ha reportado la presentación del linfosarcoma en los gatos es el alimentario, sin embargo, estudios recientes han encontrado la que la presentación extranodal se observa con mayor frecuencia.

El diagnostico definitivo del linfosarcoma se realiza por estudio histopatológico, aunque los estudios citológicos permiten obtener información en forma rápida, poco invasiva y especifica del linfosarcoma.

El tratamiento en el que se ha observado una mejor remisión del linfosarcoma es con la quimioterapia multinodal (combinada). En general, es aceptado que los gatos afectados con linfosarcoma tratados con un solo fármaco tienen una sobrevida corta (3 meses en promedio), mientras que con los protocolos combinados (COAP) se observan un mayor numero de remisiones de mas duración, sin embargo, son mas costosos, requieren asistencia con en el Medico Veterinario Zootecnista y presentan mayores complicaciones con el paciente lo que dificulta la terminación de los protocolos, por lo que el propietario solicita eutanasia del paciente afectado.



12. LITERATURA CONSULTADA

1. Álvarez B.F.J “Linfoma canino y felino” [en línea], <http://www.ammvepe.com/oncologia/linfoma.htm> [consulta: junio 2006].
2. August R.J. 2006. Feline internal Medicine, Edit, elsevier Saunders, USA, p 232-259.
3. Barreto C.A. “Infección Por Felv En El Gato” [en línea], www.aamefe.org/felv_carmona.htm [consulta: octubre 2006].
4. Court E.A, 2005, Retrospective study of 60 cases of feline lymphosarcoma, J Vet Intern Med. 19(3):329-35.
5. Dobson M.J, Gorman T.N. 1993. Cancer Chemotherapy in Small Animal. Practice, Ed. Blackwell scientific publications. London, Inglaterra. p. 98-110.
6. Dow, S.W y Zeidner N.S.1994. Terapeutica Veterinaria de pequeños animales, Edit. Interamericana McGraw-Hill, Madrid, España, p. 236-240.
7. Elmslie, RE. 1993. Radiotherapy with and without chemotherapy for localized lymphoma in 10 cats, Can J Vet Res.; 57(4): 269–276.
8. Ettinger SN. 2002 Principles of treatment for feline lymphoma. J Vet Intern Med.; 16(2) pag: 179-86.
9. Gabor, LJ, Malik R, Canfield PJ, 1998 Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats, Aust Vet J, Vol. 76, No. (11): p. 725-732,
10. Gaschen E.P and Teske E. 2000, Textbook of veterinary internal medicine, (5^a ed.), Ed. Saunders Company, USA, p. 507-516.
11. Green E.C. 1998. Enfermedades infecciosas en perros y gatos, (2^a edición), Ed. McGraw Hills interamericana, México, pp. 83-88.
12. Jackson, M.L 2000. Feline leukemia virus detection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue from cats with lymphosarcoma_J Vet Intern Med. 19(3): p.329-35.
13. Kristal, O, et. al, 2000 Single agente chemotherapy with doxorubicin for feline lymphoma: a retrospective study of 19 cases (1994-1997), J, Vet, Intern Med, (15): p. 125-130.



14. Loar A.S. 1998 The management of feline lymphosarcoma, J Vet Intern Med. 12(5): p.349-54.
15. Louwerens M. 1999. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. Acta Cytol.;43(6): p1059-69.
16. Malik R, 2003. Therapy for australian cats with lymphosarcoma, Clinic Tech Small Anim Pract.; 18(2):98-102,.
17. Milner, RJ. 1989. Response rates and survival times for cats with lymphoma treated with the university of wisconsin-madison chemotherapy protocol: 38 cases (1996-2003), J Am Vet Med Assoc. 1; 194 (5):p. 696-702.
18. Mooney SC, 1989. Treatment and prognostic factors in lymphoma in cats: 103 cases (1977-1981). Aust Vet J. 79(12): p.808-17.
19. Moore A.S. 2005. Linfoma canino, Memorias del 30° congreso mundial WASAVA, AMMVEPE, 11 al 14 de mayo, Mexico DF, p451-454.
20. Moore A.S y Mahony O.M, 1997. Terapeutica Veterinaria XII, Ed. Interamericana Mc Graw Hills,
21. Nelson W, R, Couto C, G, 2000. Medicina interna de animales pequeños. (2ª ed), Ed. Intermedica, buenos Aires, Argentina. p. 1119-1210. p. 540-557.
22. Withrow j, S. et. al. 2001. Small animal clinical oncology, (3ª ed). ed. W.B Saunders company, USA, pp. 514-516
23. Park IA, 2001 FNAC of malignant lymphoma in an area with a high incidence of t-cell lymphoma. Correlation of accuracy of cytologic diagnosis with histologic subtype and immunophenotype, Veterinary Radiology & Ultrasound Vol. (32), pp 227 .
24. Rao, M. L, "El cáncer no es una enfermedad sino muchas" [en linea], http://www.aamefe.org/cancer_rao.htm [consulta: octubre 2006].
25. Soberanes F. F, "Acercamiento al paciente con cáncer y síndrome paraneoplasico" [en linea], www.ammvepe.com/oncologia/acercamiento.html. [Consulta: octubre 2006].
26. Soberano, M, "Linfoma Felino", [en línea], http://www.aamefe.org/linfoma_felino.html, [consulta: junio 2006].
27. Sparkes, A, "Lymphoma in the cat", [en linea], http://www.fabcats.org/limphoma_cats.html. [consulta: septiembre 2006]



28. Subiros, A.M, "Linfoma Intestinal" [en línea].
<http://www.veterinaria.org/asociaciones/aevedi/00030CV.htm> [consulta: octubre 2006].

29. Teske E, Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (cop) in cats with malignant lymphoma: new results with an old protocol. J Am Vet Med Assoc. 1: 227(7): p.1118-22, octubre 2005.

30. Vail M.D y Ogilvie K.G. 1996. Manual clínico de pequeñas especies, (Vol. 1), Ed. McGraw Hill interamericana, México, pp. 231- 234.



13. ANEXOS

Anexo 1 Protocolo COP para el tratamiento del linfoma felino.

Terapia de inducción

1. Vincristina: 0.5 a 0.75 mg/m² IV semanalmente
2. Ciclofosfamida: 50 mg/m² oralmente cada día. Sin embargo las tabletas no pueden romperse y como resultado se puede dosificar semanalmente ciclofosfamida calculada a una dosis corta de 150 mg/m². Esta dosis semanal es dividida por 25 mg o 50 mg (acorde al volumen de la tableta con una frecuencia según la dosis calculada. Muchos gatos requieren una tableta de 50 mg por 7 a 10 días.
3. Prednisolona: 40 mg/m² vía oral, diario durante los primeros 7 días y después reduciéndola a 20 mg/m² vía oral el resto de los días.

Terapia de mantenimiento

La vincristina es dada a 0.5 a 0.75 mg/m² IV en intervalos de 3 a 4 semanas.

Alternativa de terapia de mantenimiento

Para propietarios que la inyección de vincristina les resulta complicada, o para gatos con desarrollo severo mielosupresivo (usualmente asociado a terapia de ciclofosfamida), una alternativa oral como terapia de mantenimiento muestra el siguiente protocolo:

1. Clorambucil (Leukeran): 2mg/m² oral cada día (o 20 mg/m² cada 14 días).
2. Metrotaxato: 2.5 a 5.0 mg/m² oral, dos veces a la semana.
3. Prednisolona: 20 mg/m² oral, todos los días.



Anexo 2. Protocolo COPA para el tratamiento del linfoma felino

Semana	Fármaco	Dosis
1	Vincristina	0.65 mg/m ² IV
	Ciclofosfamida	300 mg/m ² PO
	Prednisona	40 mg/m ² PO SID por 7 semanas
2	Vincristina	0.65 mg/m ² IV
3	Vincristina	0.65 mg/m ² IV
4	Vincristina	0.65 mg/m ² IV
	Ciclofosfamida	300 mg/m ² PO
7	Doxorrubicina	1 mg/kg IV
10	Doxorrubicina	1 mg/kg IV
13	Doxorrubicina	1 mg/kg IV
16	Doxorrubicina	1 mg/kg IV
19	Doxorrubicina	1 mg/kg IV
22	Doxorrubicina	1 mg/kg IV
25	Doxorrubicina	1 mg/kg IV



Anexo 3. Protocolo COAP para el tratamiento del linfoma felino.

Semana	Fármaco	Dosis
Inducción		
0	L-asparginasa	10,000 U/m ² IM
	Vincristina	0.7 mg/m ² IV
	Prednisona	30 mg/m ² PO SID por 7 días
1	Ciclofosfamida	200 mg/m ² IV
	Prednisona	20 mg /m ² PO SID por 7 días
2	Doxorrubicina	30 mg/m ² IV
3 a 5	Durante este periodo, el ciclo administrado durante las semanas 0 a 2 se repite semanalmente, excepto que la L-asparginasa y la prednisona no son utilizadas.	
7 a 17	Durante este periodo, el ciclo administrado durante las semanas 3 a 5 se repite cada dos semanas	
Mantenimiento		
20	Vincristina	0.7 mg/m ² IV
23	Ciclofosfamida	200 mg/m ² IV
26	Vincristina	0.7 mg/m ² IV
29	Mitoxantrona	6.0 mg/m ² IV
32 a 53	Durante este periodo, el ciclo administrado en las semanas 20 a 29 es repetido dos veces en intervalos de tres semanas	
Consolidación		
56	L-asparginasa	10,000 U/m ² IM
	Vincristina	0.7 mg/m ² IV
57	Ciclofosfamida	200 mg/m ² IV
58	Vincristina	0.7 mg/m ² IV
59	Ciclofosfamida	200 mg/m ² IV



Anexo 4. Protocolo CHOP

Ciclosfosfamida	100-150 mg/m ² , BSA, IV, el día 1.
Doxorrubicina	30 mg/ m ² BSA, IV, el día 1.
Vincristina	0.75 mg/m ² , BSA, IV, los días 8 y 15.
Prednisona	40-50 mg/m ² BSA, VO, una vez al día durante 1 semana y a continuación 20-25 mg/m ² BSA, VO a días alternos durante 7 semanas.
Sulfadiacina-trimetropin a dosis de 13 mg/kg VO, dos veces al día, recomendado para disminuir la prevalencia de episodios sépticos secundarios a la neutropenia.	
Protocolo LMC (para mantenimiento tras los protocolos COAP o CHOP)	
Clorambucil	20 mg/m ² BSA, VO, una semana si otra no

*Un hemograma completo debe de realizarse antes de cada tratamiento.

**Una química completa debe ser realizada al empezar el tratamiento y después mensualmente.

***Un electrocardiograma debe ser realizado antes de cada tratamiento con doxorrubicina.



Anexo 5

Protocolo de mantenimiento de la Universidad de Wisconsin- Madison.

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	15	16	17	18	19
Vincristina 0.25 mg/kg IV	X		X			X		X			X	X		X				X
L- asparginasa 400 U/kg IM	X																	
Ciclosfosfamida 250 mg/m ² IV				X					X									
Mitoxantrona 0.8 mg/kg IV																X		
Doxorrubicina 20 mg/m ² IV																		
Prednisona 2 mg/kg PO	X	X																
Prednisona 1 mg/kg PO			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Anexo 6

Tabla de conversión de peso en área de superficie corporal (en m²) gatos
(Plumb, 2002).

(kg)	(m2)
0.5	0.060
1.0	0.100
1.5	0.134
2.0	0.163
2.5	0.184
3.0	0.208
3.5	0.231
4.0	0.252
4.5	0.273
5.0	0.292
5.5	0.316
6.0	0.330

