

# Linfoma intestinal de bajo grado en una gata común europeo de 12 años de edad

*Se presenta el caso de una gata de 12 años con historia de pérdida de peso y vómitos intermitentes de dos meses de duración. La propietaria refiere actividad normal y apetito algo aumentado.*



**E**l examen físico revela condición corporal pobre y sarcopenia, pérdida de peso del 30% respecto a su último peso registrado, y engrosamiento de asas intestinales en la palpación abdominal. Se realizan hemograma y bioquímica sanguínea básica, urianálisis, estudio coprológico, estudio radiológico de tórax, ecografía abdominal y medición de cobalamina sérica, que revelan como principales alteraciones: hipocobalaminemia, linfadenopatía mesentérica y aumento generalizado del grosor de la pared intestinal, con estratificación por capas mantenida pero con aumento de grosor de la capa muscular. Se decide tomar biopsia intestinal de espesor completo y de linfonodo mesentérico mediante laparotomía, para estudio histopatológico, obteniendo el diagnóstico de "linfoma de células pequeñas de bajo grado" en ambas muestras. Se inicia tratamiento con prednisolona y clorambucilo, evolucionando de manera favorable.

## Introducción

El linfoma es una neoplasia maligna de células linfoides. Según la clasificación tradicional anatómica, el linfoma puede clasificarse como mediastínico, multicéntrico, alimentario (LA) y extranodal, siendo el LA el más frecuente en gatos. A nivel histopatológico, el LA puede clasificarse siguiendo el "Sistema de Formulación Funcional del Instituto Nacional del Cáncer" como de bajo grado (LABG), de grado intermedio (LAGI) o de alto grado (LAAG), según la frecuencia de mitosis de sus células.

Desde el punto de vista clínico, la clasificación más importante (y la que se emplea en este caso clínico) es la del grado histológico, ya que tanto el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los tres tipos de linfoma son distintos.

El mayor reto al diagnosticar un LABG es su gran similitud, tanto en la presentación clínica como en las pruebas de imagen y citología, con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), siendo únicamente diferenciables, y no siempre, mediante histopatología. Existen diferentes técnicas para obtener una biopsia intestinal, cuyas ventajas y desventajas serán discutidas más adelante. El tratamiento del LABG se basa en la administración oral de prednisolona y clorambucilo, y en la mayoría de los casos el pronóstico es bueno.

## Anamnesis e historia

Se presenta a consulta una gata común europeo, castrada, de 12 años de edad, con historia de pérdida de peso y vómitos intermitentes en los últimos dos meses. Su apetito es normal o algo aumentado, su comportamiento es normal, no presenta diarrea, y la propietaria no ha notado poliuria ni polidipsia. Su estilo de vida es *indoor*, y no convive con otros animales. Últimamente no han habido cambios en su dieta (comercial seca) ni en su entorno. Anualmente recibe vacunas contra herpesvirus felino, calicivirus y virus de la panleucopenia, pero hace años que no se le administra tratamiento antiparasitario. Su estatus respecto al virus de la leucemia (VLeF) y al virus de la inmunodeficiencia (VIF) es desconocido. Previamente no ha padecido ninguna enfermedad.

## Examen Clínico

En la exploración general, la gata presenta mal estado del pelaje y condición corporal por debajo de lo normal, pero está activa y alerta. En la palpación abdominal se aprecian asas intestinales engrosadas. El resto de la exploración física no es remarcable.

Tras esta primera aproximación, la lista de problemas es:

- Pérdida de peso con apetito aumentado
- Vómito crónico intermitente
- Engrosamiento de asas intestinales a la palpación

## Diagnósticos diferenciales y técnicas diagnósticas

Ante la lista de problemas inicial, se plantean los diagnósticos diferenciales comprendidos en las tablas 1 y 2.

Se realizan un test para detectar infección por VLeF y VIF (SNAP® Combo Plus Idexx), obteniendo un resultado negativo para ambos, y una analítica sanguínea básica y urianálisis que revelan anemia normocítica normocrómica leve y leucocitosis por neutrofilia madura. Los resultados de la bioquímica sanguínea y el urianálisis son normales, así como los resultados del estudio coprológico y del estudio radiológico de tórax.

Se solicita una medición de cobalamina sérica a un laboratorio externo (medición por quimioluminiscencia), cuyo resultado (180 pmol/L) está por debajo del rango de referencia (200-740 pmol/L).

Se realiza una ecografía abdominal que revela aumento generalizado del grosor de la pared intestinal con aumento difuso de la capa muscular, y linfadenopatía mesentérica; el ratio entre el grosor de la capa muscular y el de la capa submucosa (RMS) es 1'3, compatible con LABG y EII.

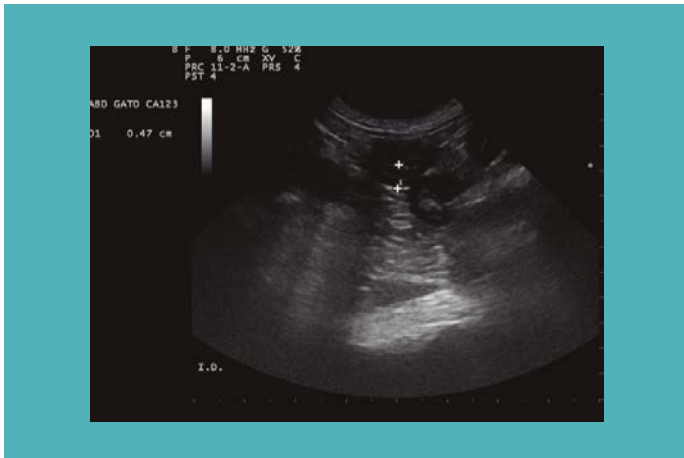
En este momento, los principales diagnósticos diferenciales que se barajan son LABG y EII, por lo que se decide la toma de biopsia de espesor completo intestinal y biopsia de linfonodo mesentérico mediante laparotomía. El diagnóstico histopatológico de ambas muestras es "linfoma de células pequeñas de bajo grado".

## Tratamiento

La hipocobalaminemia puede provocar inflamación de la mucosa intestinal, atrofia de vellosidades, y menor respuesta a la quimioterapia, por lo que se establece una pauta de suplementación con cobalamina a dosis de 250mcg/gato cada siete días por vía subcutánea (SC) durante seis semanas, después 250 mcg/gato SC cada 14 días durante seis semanas más, y por último 250 mcg/gato SC una vez al mes hasta que la causa de la hipocobalaminemia esté controlada.

Al sospechar que la anemia sea debida a enfermedad crónica, se decide monitorizar pero no se instaura ningún tratamiento específico para corregirla.

Los linfocitos bien diferenciados de lenta división de los LABG responden bien a los agentes alquilantes lentos como el clorambucilo, y la terapia para LABG que combina clorambucilo con prednisolona está bien descrita. La mayoría de gatos con LABG presentan una respuesta excelente al tratamiento, con tiempos de supervivencia medios de más de dos años, y re-



Ecografía 1



Ecografía 2

misión completa (RC, definida como resolución completa de sintomatología durante >30 días) de 29 meses de duración media.

Siete días tras la toma de biopsias, espera necesaria para permitir la correcta cicatrización de los tejidos, se inicia tratamiento con prednisolona a dosis de 2mg/kg de peso cada 24 horas por vía oral y clorambucilo a dosis de 2mg/gato cada 48 horas por vía oral.

### Progreso

El primer mes tras el diagnóstico se realizan revisiones semanales para controlar peso y sintomatología, y suplementar con cobalamina. En la cuarta semana de tratamiento se repiten la analítica sanguínea y el urianálisis, observándose resolución de la anemia y de la neutrofilia. Se realiza una ecografía abdominal que revela normalización de los linfonodos mesentéricos y del grosor de la pared intestinal. Se disminuye la dosis de prednisolona a 1mg/kg de peso cada 24 horas por vía oral. En la octava semana de tratamiento el apetito y actitud son normales, no han habido más vómitos y el peso ha aumentado 240g. La analítica sanguínea, urianálisis y ecografía abdominal no presentan alteraciones.

Tras seguimiento mensual durante cuatro meses, se programan revisiones bimensuales, en las que se realizan anamnesis y exploración física general, hemograma y bioquímica sanguínea. Los controles revelan RC de la enfermedad, con aumento progresivo de peso y sin desarrollo de efectos adversos al tratamiento. Actualmente, tras 26 meses de evolución, el plan terapéutico es reevaluar a la paciente cada dos meses para detectar desarrollo de toxicidad por el tratamiento o recidiva de la enfermedad.

### Discusión

El LABG afecta a gatos de edad avanzada (edad promedio 9-13 años) y no presenta predisposición racial ni de sexo. El mayor reto para el clínico que se enfrenta a un LABG supone realizar un diagnóstico correcto, ya que el LABG presenta características clínicas, ecográficas e incluso histológicas similares a la EII.

Los principales signos clínicos del LABG son la pérdida de peso (>80% de los casos), vómitos (>70%), diarrea (>60%) y anorexia (>50%). En nuestro caso, el cuadro clínico era compatible, aunque el apetito estaba normal o levemente aumentado, característica también descrita aunque menos frecuente en los casos de LABG. La principal alteración del examen físico en pacientes con LABG es una palpación abdominal alterada, detectándose un aumento de grosor de la pared intestinal en el 47% de los pacientes.

Las principales alteraciones clinicopatológicas del LA son la anemia, por enfermedad crónica o sangrado gastrointestinal crónico, la hipoalbuminemia por pérdida intestinal, y la hipocobalaminemia. La ausencia de sangre oculta en el estudio coprológico de nuestra paciente, y la rápida resolución de la anemia al instaurar el tratamiento quimioterápico, hacen probable la enfermedad crónica como causa de esta alteración. En nuestro caso, la paciente no presentaba hipoalbuminemia, posiblemente porque ésta es más frecuente en LAAG y en LABG en estadios más avanzados. La hipocobalaminemia sí estaba presente, como en el 80% de los gatos con LABG, ya que la cobalamina se absorbe en el íleon, y el íleon y el yeyuno son las localizaciones más frecuentes del LABG.

Tanto la EII como el LABG tienen una distribución difusa en el

**TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PÉRDIDA DE PESO + APETITO NORMAL/AUMENTADO EN GATOS (GUNN-MOORE Y MILLER 2006)**

Hipertiroidismo	Enfermedad gastrointestinal que curse con malabsorción y/o maldigestión (parásitos intestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, linfoma alimentario, etc.)
Diabetes mellitus	
Dieta insuficiente o de mala calidad	
Hiperadrenocorticismo	Acromegalia

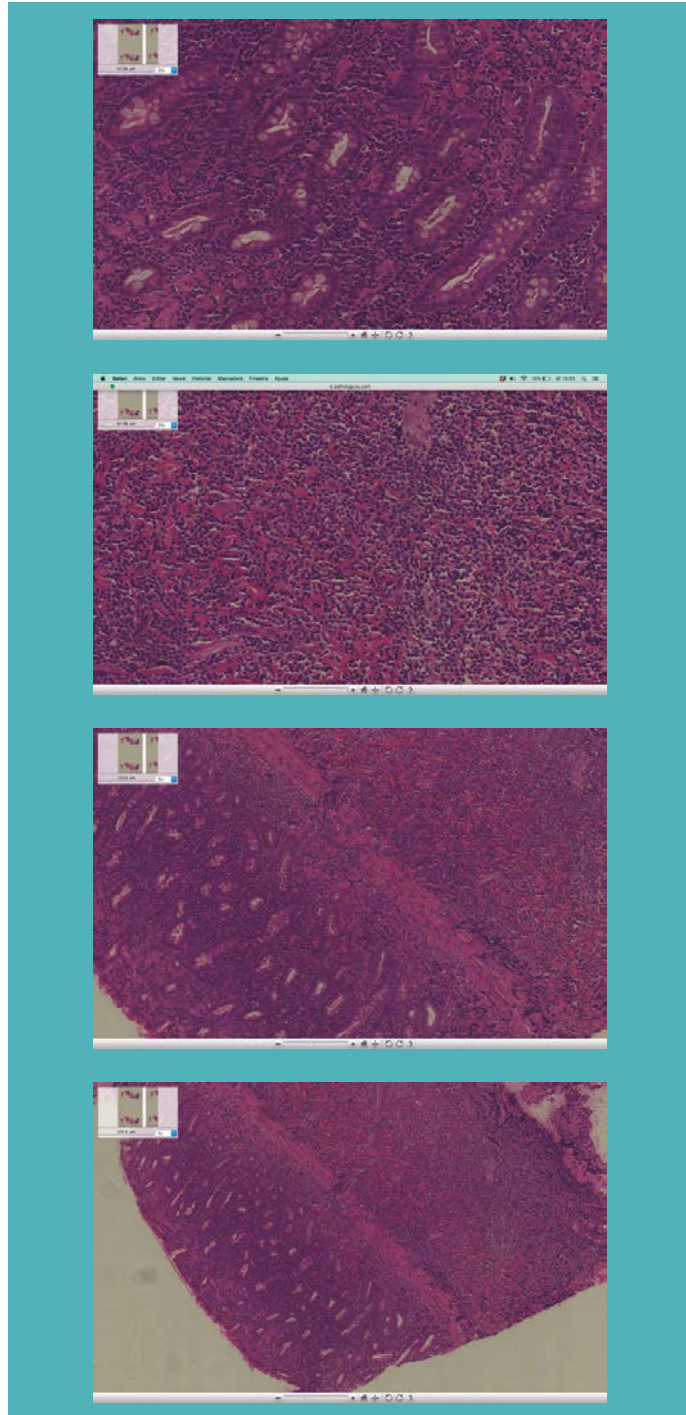
intestino delgado, con características ecográficas de engrosamiento de la pared intestinal debido al engrosamiento de la muscular, y estratificación por capas mantenida, sin formación de masas. El grosor medio de la pared intestinal afectada por LABG es 4,3mm, similar al hallado en nuestro estudio ecográfico. La presencia de cambios en los linfonodos mesentéricos tampoco es un criterio útil para diferenciar LABG de EII, aunque un estudio encontró que la combinación de engrosamiento de la capa muscular del intestino y aumento de tamaño de los linfonodos mesentéricos era más frecuente en los casos de LABG que en EII.

Se ha reportado afectación conjunta de linfonodos mesentéricos, hígado y páncreas en gatos con LABG, pero no se ha documentado afectación de órganos a mayor distancia.

Las pruebas diagnósticas mencionadas hasta ahora son útiles en el diagnóstico de LABG, pero el diagnóstico definitivo sólo puede establecerse, y no siempre, mediante estudio histopatológico. Se puede obtener una biopsia intestinal mediante endoscopia (obteniéndose una biopsia de espesor parcial (BEP)), o por laparotomía o laparoscopia (obteniéndose una BEC). Las principales ventajas de la toma de biopsia por endoscopia son el menor riesgo de complicaciones asociadas a esta técnica, y la falta de tiempo de espera tras la biopsia y antes de iniciar el tratamiento con prednisolona y clorambucilo; sus principales desventajas son que no permite la toma de biopsia de otros órganos, y que las muestras no óptimas no permiten la diferenciación entre LABG y EII. En nuestro caso, se optó por la laparotomía exploratoria para poder tomar una BEC y una biopsia de un linfonodo mesentérico, lo cual aumenta las posibilidades de llegar al diagnóstico definitivo mediante histopatología: dos de las características histológicas del LABG que

**TABLA 2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE VÓMITO CRÓNICO EN GATOS (ZORAN 2006)**

Enfermedad gastrointestinal primaria	Causas extraintestinales:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parásitos.</li> <li>- Enfermedades Infecciosas (ej: Helicobacter).</li> <li>- Enfermedades inflamatorias (ej: enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis).</li> <li>- Neoplasia.</li> <li>- Mecánica (estenosis/hipertrofia de antro pilórico, obstrucción, intususcepción).</li> <li>- Alteraciones de la dieta (alergia o intolerancia alimentaria).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad hepatoiliar.</li> <li>- Enfermedad pancreática (pancreatitis, neoplasia).</li> <li>- Enfermedad renal que cause fallo renal agudo o crónico.</li> <li>- Enfermedades del SNC (neoplasia, enfermedad vestibular, encefalitis).</li> <li>- Enfermedades metabólicas (hipertirodismo, DM cetoadidótica, hipoadrenocorticismo).</li> <li>- Cardiomiopatía o fallo cardiaco congestivo</li> <li>- Enfermedad sistémica o infección que afecte a la "zona gatillo quimiorreceptora" o al córtex.</li> </ul>



*Corte Histológico*

ayudan a diferenciarlo de la EII es la extensión del infiltrado linfocítico hacia capas más profundas que la mucosa, y la presencia de poblaciones neoplásicas de linfocitos en linfonodos mesentéricos.

Cuando no se logra distinguir entre LABG y EII mediante estudio histopatológico está indicado el inmunofenotipado del infiltrado linfocítico intestinal: una población linfocítica monomórfica apoyará el diagnóstico de linfoma, mientras que una población linfocítica mixta apoyará el diagnóstico de EII. Si la diferenciación entre ambas enfermedades sigue siendo ambigua a pesar de la histología y el inmunofenotipado, se re-

comienda determinar la clonalidad de la población de linfocitos mediante técnica PARR (PCR Antigen Receptor Rearrangement): las poblaciones neoplásicas de linfocitos son clonales u oligoclonales, mientras que la población de linfocitos será policlonal en EII.

Existen diferentes protocolos a base de prednisolona y clorambucilo descritos para el tratamiento del LABG en gato, pero el que ha demostrado mayor tiempo de supervivencia medio es el usado en el presente caso. Otro factor que contribuyó a la elección de este protocolo fue que solamente tuviéramos acceso a cápsulas de clorambucilo de 2mg, cuya apertura para una dosificación diferente podría exponer a la propietaria de la gata al fármaco citotóxico.

La toxicidad asociada al clorambucilo incluye vómitos, diarrea, anorexia y letargia, trombocitopenia y neutropenia por mielosupresión, y hepatotoxicidad. Aunque estos efectos adversos no son muy frecuentes y suelen ser leves, justifican un control bimensual (hemograma y medición de transaminasas hepáticas) de todos los gatos en tratamiento con este fármaco.

El protocolo estándar para el tratamiento del LABG implica la administración continua de prednisolona y clorambucilo durante el resto de la vida del paciente. En un estudio reciente,

se evaluó la evolución de gatos con LABG a los que se les descontinuaba el tratamiento una vez alcanzaban RC durante un año, concluyendo que la descontinuación de prednisolona y clorambucilo con su subsiguiente reintroducción como quimioterapia de rescate parece ser tan efectiva como la administración continua del tratamiento. En caso de que una mayor evidencia apoye estas conclusiones, la aplicación de este protocolo facilitaría el manejo de la enfermedad a largo plazo en los gatos que no son fácilmente medicables por vía oral, y cuando el coste del tratamiento suponga un problema.

Los factores que afectan al pronóstico de pacientes con LA son la respuesta al tratamiento y el grado histopatológico (teniendo mucho mejor pronóstico los gatos con LABG que los gatos con LAAG).

El LABG es una entidad con pronóstico favorable. La correcta diferenciación entre EII y LABG es importante ya que permite un tratamiento correcto desde el principio, lo cual mejora la calidad de vida del paciente. 🐾

Autora:

**Aida Iniesta**, *ESVPS GPCert(FelP)* y *ESVPS GPCert(SAM)*. Responsable del servicio de Medicina Felina, y del servicio de Ecografía Abdominal y Torácica de Vetland Sant Boi.

#### Referencias bibliográficas

- Baral R. (2014). Enfermedades de los intestinos. Capítulo 23 en "El gato. Medicina clínica y tratamiento" 1ª edición. Little SE. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Intermedica Ediciones. Páginas 563-571.
- Barrs V y Beatty J (2010) Diagnosis and Treatment of Low-Grade Alimentary Lymphoma. Capítulo 17 en "Consultations in Feline Internal Medicine. Volume 6" 1ª edición. August JR. China. Saunders Elsevier. Páginas 187-199.
- Barrs V y Beatty J (2012a). Feline Alimentary lymphoma. 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **14**: 182-190
- Barrs V y Beatty J (2012b). Feline Alimentary lymphoma. 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **14**: 191-201
- Clemente F (2016) Abordaje al paciente oncológico. Capítulo 6 en "Manual Clínico de Medicina Interna en Pequeños Animales II" 1ª Edición (Agut A, Clemente F, Díaz S, Lloret A, Luján A, Noli Ch, Pastor J, Salazar V, Tabar MD). España. 5m Publishing. Páginas 280-308
- Daniaux, LA, Laurenson MP, Marks SL, Moore PF, Taylor SL, Chen RX, Zwingenberger AL (2014). Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. **16** (2): 89-98
- Fondacaro JV, Richter KP y Carpenter JL (1999) Feline Gastrointestinal Lymphoma: 67 cases (1988-1996) *European Journal of Comparative Gastroenterology* **4**: 5-11
- Gunn-Moore D y Miller JB (2006). The cat with weight loss and good appetite. Capítulo 17 en "Problem Based Feline Medicine" 1ª Edición (Rand, J.). China. Saunders Elsevier. Páginas 301-329.
- Hackett, TB (2008) Physical Examination. Capítulo 1 en "Small Animal Critical Care Medicine" 1ª Edición (Silverstein D. and Hopper K.). Canada. Saunders Elsevier Ed. Páginas 2-5
- Kiselow MA, Rassnick KM, McDonough SP, Goldstein RE, Simpson KW, Weinkle TK, Erb HN. (2008) Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005) *Journal of the American Veterinary Medical Association* **232**(3): 405-410
- Lingard AE, Briscoe K, Beatty JA, Moore AS, Crowley AM, Churcher RK, Canfield PJ, Barrs VR (2009) Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **11**: 692-700
- Pope K, Tun AE, McNeill CJ, Brown DC, Krick EL (2015) Outcome and toxicity assessment of feline small cell lymphoma: 56 cases (2000-2010). *Veterinary Medicine and Science* **1**: 51-62
- Russell K J, Beatty JA, Dhand N, Gunew M, Lingard AE, Baral RM y Barrs VR (2012) Feline low-grade alimentary lymphoma: how common is it? *Journal of Feline Medicine and Surgery* **14** (12): 910-912
- Tabar MD (2016) Enfermedades del tracto urinario. Capítulo 2 en "Manual Clínico de Medicina Interna en Pequeños Animales II" 1ª Edición (Agut A, Clemente F, Díaz S, Lloret A, Luján A, Noli Ch, Pastor J, Salazar V, Tabar MD). España. 5m Publishing. Páginas 42-108
- Tasker S (2013) Anemia. Capítulo 5.4 en "Manual de Medicina Felina" 1ª Ed. (Harvey A y Tasker S.) China. Ediciones S. Páginas 257-271
- Winter MD, Londono L, Berry CR, Hernandez JA (2014). Ultrasonographic evaluation of relative gastrointestinal layer thickness in cats without clinical evidence of gastrointestinal tract disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. **16**(12): 118-124.
- Yaguiyan-Colliard L., Diez M., German A. y Lloret A. (2008) Definición del peso óptimo de un gato. *Veterinary Focus Edición Especial*. 17-22
- Zoran DL (2006) The cat with signs of chronic vomiting. Capítulo 31 en "Problem Based Feline Medicine" 1ª Edición (Rand J.). China. Saunders Elsevier. Páginas 662-696
- Zwingenberger AL, Marks SL, Baker TW, Moore PF (2010) Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **24**(2): 289-292.