

58
2eg.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**Trabajo Final Escrito de la Práctica
Profesional Supervisada**

**LINFOMA EN PERROS:
ESTUDIO RECAPITULATIVO.**

**EN LA MODALIDAD DE:
Medicina, Cirugía y Zootecnia de Perros y Gatos**

**PRESENTADO ANTE LA DIVISION
DE ESTUDIOS PROFESIONALES
PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO
ZOOTECNISTA
POR**

OSCAR CONTRERAS VALDES

Asesor : MVZ. Martha Beatriz Hernández Arellano



MEXICO, D. F.

ENERO DE 1985

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres José y María por su apoyo y cariño que me han permitido ser un hombre de bien.

A Andrea, Oscar y Carlos por ser el impulso de mi vida.

A mis hermanos por su apoyo y comprensión.

A todos mis amigos que estuvieron en la buenas y en las malas a mi lado.

A mi asesor.

A mi jurado

Pero en especial a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM a la que estaré siempre agradecido por mi formación.

AGRADECIMIENTOS

A los M.V.Z Hugo Tapia Mendoza y Gabriel Ramírez Flores por su amistad, apoyo y consejos que me han brindado durante todo éste tiempo.

Al M.V.Z. Dulce María Brousset Hernández Jauregui por su valiosa orientación y ayuda en la redacción de éste trabajo.

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
PROCEDIMIENTO.....	3
DISCUSION.....	21
CONCLUSIONES.....	22
LITERATURA CITADA.....	23

RESUMEN.

CONTRERAS VALDES OSCAR. Linfoma canino: Estudio recapitulativo: En la modalidad de pequeñas especies (bajo la supervisión del M.V.Z. Martha Beatriz Hernández Arellano). El presente trabajo describe su etiología, fisiopatología, epizootiología, signos clínicos, métodos diagnósticos y sus diferentes tratamientos, así como el pronóstico en cada una de las etapas de la enfermedad. Los datos se obtuvieron de libros y revistas de la biblioteca y hemeroteca de la Facultad Medicina Veterinaria y Zootecnia, así como del los bancos de información del CICH de la Universidad Nacional Autónoma de México.

INTRODUCCION.

El linfoma en perros fué reportado en 1872 por Siedamgrotsky (1,7). Es una de las enfermedades linfoproliferativas de mayor presentación en perros(1,2,7,9). Se postula que puede tener una etiología viral (2,6,7,9,10), además que puede afectar a cualquier tipo de raza (siendo más predisponente los braquicefalicos), pacientes viejos y en algunos casos pacientes con inmunodepresión (1,2,9).

La presentación de signos clínicos puede ser diversa; ya que puede afectar en forma única ó en conjunto a varios órganos y sistemas (1,6,10), y en algunos casos crónicos desarrollar un tipo de signología específica reconocida como síndrome paraneoplásico(13). El tratamiento dependera de la etapa y clasificación histológica y en el cual se intentara la remisión y el control de éste (1,6,7,9,10,12).

OBJETIVOS

- 1.-Presentar de manera clara un cuadro general del linfoma en perros.
- 2.-Describir el proceso neoplásico y mecanismos de invasividad de la enfermedad.
- 3.-Describir los antecedentes epizootiológicos y posibles etiologías del padecimiento.
- 4.-Desglosar cada uno de los cuadros de la enfermedad con sus signos e historia clínica.
- 5.-Explicar brevemente los diferentes tipos de tratamientos que se han desarrollado.
- 6.-Documentar sobre los posibles pronósticos dependiendo del tipo y del cuadro de la enfermedad.

PROCEDIMIENTO.

BIOLOGIA CELULAR DEL CANCER

Muchos investigadores han cuestionado el concepto de los mecanismos celulares básicos subyacentes al estado neoplásico, los cuales se relacionan con las mutaciones y así con los cambios de genoma (4). Las células cancerosas se reconocen después de un cambio en su fenotipo normal y un crecimiento autónomo (5). El crecimiento ilimitado y la capacidad de metástasis (características de malignidad) se presentan latentes en las células normales; ésta pueden desarrollarse debido a la acción de factores desencadenantes (4,5). Las siguientes teorías han intentado explicar la transformación maligna de las células normales: 1) Mutaciones genéticas hechas por células somáticas , 2) Diferenciación aberrante, resultado de alguna alteración celular e interrupción de los mecanismos regulatorios de la célula, 3) La existencia de genes celulares normales (Proto-oncogenes) que presentan la habilidad de producir la transformación neoplásica (4,5). Estos factores desencadenantes condicionados a la presencia de los retrovirus que son el punto de mutación, a agentes delatores y activadores del DNA del proto-oncogen que transforma a los genes . Se cree que la presencia de los oncogenes puede ser demostrado por agentes mutágenos (carcinogénesis), éste proceso causa una inapropiada expresión de los genes que da como resultado un crecimiento incontrolado. Los agentes carcinogénicos pueden ser algunos químicos, radiaciones o agentes virales que inducen las mutaciones (5). Un tejido crece principalmente por el aumento de su número de células, aunque algunos tejidos pueden crecer por el incremento del tamaño celular (hipertrofia) mediante la producción de grandes cantidades de sustancia intracelular. Las neoplasias, imitando a los tejidos embrionarios, crecen básicamente por el aumento del número celular. Todos los tejidos, incluyendo

las neoplasias, contienen una combinación de 3 poblaciones diferentes: las células que ciclan continuamente, las células que se encuentran en reposo y las células que no se dividen. Las células que ciclan continuamente, produciéndose de una mitosis a otra; las células que están en reposo, normalmente son inactivas, pero pueden integrarse al ciclo celular si es necesaria la recuperación de masas celulares. Finalmente, existe el grupo que no se divide, que dejaron el ciclo celular y después de una o mas divisiones se diferenciaron. El crecimiento de células transformadas puede ser detenido por las privaciones de nutrientes (4). Si bien la mayoría de las neoplasias son causadas por factores hereditarios, un número pequeño de ellas se desarrollan genéticamente. Todos estos procesos están influenciados por hormonas, respuesta inmunológica, nutrición y la vascularización de las células transformadas (5).

VIRUS ONCOGENICOS

Estos virus se dividen en dos grupos: ADN y ARN. Los virus ARN contienen una enzima llamada ARN polimerasa reveladora del ADN o transcriptasa reversa, con la que se elabora el ADN a partir del ARN viral. Durante la infección, el ARN viral separa al ADN celular, lo duplica e integra a éste su genoma. El genoma viral, ó el genoma proviral (retrovirus), contiene genes vegetativos que al duplicarse, algunos se convierten en retrovirus y otros en genes vegetativos que continuarán el ciclo. Los oncogenes producen derivados proteicos que disparan la multiplicación celular. En los virus ADN los genes para la transformación celular se encuentran en forma intrínseca y, en contraste con los retrovirus, los oncogenes se derivan del genoma celular; en ambos casos hay una expresión continua en la transformación de los genes. Posterior a la integración del ADN viral, la transformación en el gen u oncogen es transcrito, probablemente por un promotor viral y donde las proteínas oncogénicas son integradas durante la

transformación celular. Se desconoce como estas proteínas oncogénicas causan proliferación celular, aunque se han propuesto dos teorías. La acción transformadora directa de las proteínas sobre el ADN celular, mediando la expresión del gen o en la replicación del ADN celular, o por el efecto transformador de las proteínas en la estructura de los elementos de la célula, relacionado con el control de la réplica celular (5).

Las células neoplásicas presentan propiedades físicas y químicas diferentes a las células normales, las cuales pueden ser fundamentales en la presentación de las alteraciones en el comportamiento que se observan en las células tumorales. Las características de las células neoplásicas son: el control defectuoso en el crecimiento, la disminución de la fibronectina y las clones, la alteración del citoesqueleto, el incremento de las proteasas sobre la superficie celular, inhibiendo el contacto entre las células facilitando el desprendimiento celular. El control defectuoso en el crecimiento en éstas se relaciona con alteraciones en la reducción del AMP-c y el aumento deAl GMP-c. Finalmente, las rutas metabólicas de las células neoplásicas y los sistemas enzimáticos están desorganizados (4).

MECANISMOS DE METASTASIS

Un defecto fundamental de los tumores malignos, es que las células viajan más allá de los límites del tejido original. La metástasis es la responsable de la mayoría de los fracasos terapéuticos en la clínica oncológica humana. En medicina veterinaria muchos fracasos se deben al inadecuado control de la neoplasia primaria, pero las fallas debidas a las complicaciones metastásicas también son importantes (4). Los procesos que se han establecido para que se produzca una metástasis, es primeramente la vascularización del tumor primario, la invasión local de los tejidos, la liberación de células a un sitio primario, la diseminación a sitios distantes, el arresto de la microcirculación de órganos, la

extravasación, infiltración y proliferación en la nueva localización y la vascularización del nuevo tumor(4,17).

Una vez que el tumor primario ha sido vascularizado e invade el tejido, penetran vasos sanguíneos y linfáticos, las células tumorales secretan el factor de angiogénesis tumoral para estimular a las células endoteliales a invadir a esté, comenzando la proliferación de los vasos. Estos vasos de neoformación son de uniones débiles y carecen por completo del desarrollo de la membrana basal, por lo que las células tumorales tienen un fácil acceso a la circulación sistémica. Los tumores con una pobre vascularización tienen menos probabilidad de producir metástasis. La simple presencia de las células tumorales en la sangre, no constituye metástasis, ya que la mayoría de las células circulantes mueren a la brevedad, siendo víctimas de la turbulencia circulatoria y las barreras inmunes (4).

Diversos estudios señalan que solo el 0.1% de las células neoplásicas presentes en la circulación sobreviven para generar focos secundarios. La multiplicación de los neofocos tumorales y el crecimiento rápido, comienza una vez que los vasos sanguíneos inician su desarrollo neoplásico (4,17).

EPIZOOTIOLOGIA

Las enfermedades linfoproliferativas en perros incluyen al linfoma, las leucemias y los mielomas (1,2). El linfoma se deriva de la proliferación clonal maligna de los linfocitos (1). Siedamgrossky, reportó por primera vez una enfermedad del tejido hematopoyético en los perros en el año de 1872 (1,6). El linfoma es la neoplasia hemolinfática más común, ocupando el 90% de éstas, además de ser una de las más frecuentes, ya que representa un 5-7% del total de las neoplasias en perros (1,2,6,8,11). La incidencia anual estimada para los Estados Unidos de America es de 30 en cada 100,000 perros (2,6,12,16). Aunque no se ha comprobado que

exista predisposición de raza, se presenta con mayor frecuencia en los Boxer, Cobrador, Pastor Alemán, Basset hound, San Bernardo, Terrier escocés, Airdale, Cocker spaniel y Bull dog. Las razas consideradas de menor predisposición son los Dachshund, Chihuahua y Pomerania (1,2,6,11,12,16). Existen estudios donde se informa de una mayor incidencia en los machos que en las hembras (1,16), aunque otros autores indican que no existe predisposición de sexo (6). La edad promedio en la que se detecta es entre los 6 y los 7 años, mencionándose hasta los 9 años, con un rango de 6 meses hasta los 15 años y rara vez antes de los 5 años (2,6,11,16). Se cita que el linfoma en perros jóvenes tiene un curso mucho más agresivo (9).

ETIOLOGIA.

La etiología exacta del linfoma se considera desconocida (2,6,11,12). Existen estudios que sugieren la asociación de retrovirus en el desarrollo del linfoma (6,10). En diversas especies como las aves, los peces, los roedores, los gatos, las focas, las vacas y los primates no humanos se ha demostrado la etiología viral (1,6,11). Algunos estudios sugieren la presencia de partículas retrovirales, observadas por microscopía electrónica en tejidos de perros con linfoma (1,5,12). En forma experimental se inocularon células de linfoma en perros de raza Beagle identificándose partículas virales posteriormente (1,6,11,12). En 1980 fué identificada la actividad de la transcriptasa reversa en sobrenadantes de cultivos de células linfomatosas, la cual se deriva de la actividad celular del linfoma (1,2,6,12). Sin embargo, ésta evidencia no es exclusiva, pero si altamente sugerente de una etiología viral (6). La predisposición genética es un factor importante en algunas razas, las cuales son consideradas de alto riesgo, se tiene la base en la demostración de familias de Bull-mastiff en donde se desarrolla la enfermedad, argumentando una etiología viral o genética (2,6). Las

inmunodeficiencias y los factores inmunológicos han sido reconocidos como predisponentes para desarrollar cáncer, particularmente en los tumores linfoproliferativos (6,11). Los perros con linfoma tienen un decremento de la actividad inmune celular y posiblemente en la función monocito-macrófago (6).

La clasificación de los linfomas en oncología humana y veterinaria ha padecido largas discrepancias y no se ha podido establecer alguna clasificación. Existen dos criterios para la clasificar al linfoma: la anatómica y la histológica (1,6).

Anatómicamente, dependiendo del sector que involucre, se ha subdivido al linfoma en multicéntrico, digestivo o alimenticio, mediastinal craneal y extranodal o misceláneo (1,6). Sin embargo, un punto importante que no se debe dejar de considerar, es que la enfermedad no tiene límites anatómicos, sino que el linfoma es una enfermedad sistémica y evolutiva (1), por lo que la clasificación de los tumores también se hace en base al grado de evolución o involucramiento de órganos de acuerdo al proceso patológico (Cuadro No. 1).

Cuadro No1 Clasificación del linfoma por involucramiento de órganos (1,2,12)

- I. -Involucra soló nódulos u órganos linfoides en forma localizada y simple.
- II. -Involucra varios nódulos linfáticos en el área anatómica.
- III.-Involucra a los nódulos linfoides en forma generalizada.
- IV.- Involucra hígado y al bazo.
- V.-Existen manifestaciones en la sangre, incluyendo médula ósea y órganos sistémicos

El sistema de clasificación histológica Non-Hodsking que se ha aplicado al linfoma canino está basado en el que da el Instituto Nacional Pro-estudio contra el Cáncer de Estados Unidos de Norteamérica (1,6). Esta clasificación se basa en la categorización del tumor por su arquitectura general, en: difusa o folicular, además subdivide a los linfomas en 10 diferentes categorías con base en la maduración celular, identificándose a las ligeramente indiferenciadas, a las medianamente indiferenciadas y a las altamente indiferenciadas, con pronósticos de favorable, reservado y desfavorable respectivamente (cuadro No. 2).

Cuadro No. 2 Clasificación histológica (Non-Hodgkins) (1,6,8,12).

GRADO	TIPO DE CELULAS
Ligeramente indiferenciada	<ul style="list-style-type: none"> -Células linfocíticas y difusas. -Foliculares con división de células pequeñas. -Foliculares con divisiones mixtas de células pequeñas y grandes.
Intermediamente indiferenciada	<ul style="list-style-type: none"> -Foliculares de células grandes. -Difusas con división de células pequeñas. -Difusas con divisiones mixtas de células pequeñas y grandes. -Difusas con divisiones de células grandes y con células sin dividir.
Altamente indiferenciadas	<ul style="list-style-type: none"> -Inmunoblásticas secretoras y no secretoras. -Linfoblásticas secretoras y no secretoras. -Difusas con células pequeñas y no diferenciadas.

La importancia de la clasificación del tumor radica en obtener un pronóstico claro y crear un grupo homogéneo en la aplicación de protocolos de tratamiento y así, al obtener los resultados terapéuticos, éstos puedan ser comparados (1).

HISTORIA CLINICA

La razón más común por la que los pacientes son llevados a revisión es la presencia de uno o varios nódulos linfáticos (NL) aumentados, de 2 hasta 10 veces su tamaño normal y, que debido a esto, hay obstrucción de vasos linfáticos y sanguíneos ocasionando edema en miembros posteriores y cara (1,6,8,11,12,13). Los signos observados por los dueños son variados. Debido al involucramiento de diferentes órganos, generalmente se asocia con una pérdida de peso, decremento en el apetito, así como en su actividad, dolor, letargia, fiebre, diarrea, vómito, distensión abdominal, hematequesis, dificultad respiratoria, poliuria-polidipsia, masas oculares, debilidad muscular, masas difusas o nodulares, hemorragias, demencia, convulsiones, paresis y parálisis (2,6,8,11,12,13).

SIGNOS CLINICOS

El 80% de los perros con linfoma presenta aumento de los NL, ya sea de uno o en forma generalizada (1,2,,8,11,12); los NL se presentan sin dolor y de consistencia firme, muchos animales se observan asintomáticos (6), aunque otros pueden manifestar fiebre, caquexia, apatía, distensión abdominal, disnea, letargia, debilidad, diarrea y disfagia (1,8,11,12). Como se mencionó anteriormente por su presentación, el linfoma se divide para su estudio en 4 diferentes formas: 1) multicéntrica, 2) alimenticia o digestiva, 3) mediastinal y 4) extranodal o miscelánea.

1) MULTICENTRICA

Se caracteriza por una linfadenopatía generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia, agrandamiento tonsilar y afección de médula ósea, es la forma más común, presentándose en un 85-90% del total. Los signos son vagos e inespecíficos (1,2,8,11,12), observándose anorexia, letargia, pérdida de peso, tos y disnea, debido a el aumento de los NL retrofaringeos y traqueobronquiales, además de poliuria-polidipsia, vómito, diarrea, sangrados continuos, fiebre y palidez (2,6,12). Los diagnósticos diferenciales de esta forma de linfoma son micosis sistémicas, erliquiosis, leucemias, hiperplasia de nódulos linfoides por infecciones bacterianas, virales o problemas de tipo inmunológico (1).

2) ALIMENTICIA

Los perros con este tipo de linfoma usualmente llegan con signos de enfermedad gastroentérica inespecíficos como vómito, diarrea, melena y pérdida de peso, así como con signos de mala absorción (1,6,12). Esta presentación se observa en un 6-9% de los perros con linfoma, puede manifestarse en forma única o difusa (1). Afecta a NL mediastínicos y tejidos linfáticos. A la palpación abdominal se aprecia la presencia de masas o engrosamiento del intestino por infiltrados focales o difusos, hay emaciación así como deshidratación, en la fase terminal se exacerban los signos, pudiendo llegar a la perforación de úlceras gástricas (1,2,6,11,12). Las enfermedades con las que se debe establecer un diagnóstico diferencial son la presencia de otros tumores gastrointestinales, cuerpos extraños, linfaectasia, enteritis plasmocítica, micosis sistémica y úlceras gastrointestinales (1).

3) MEDIASTINICA

Es el menos común de los cuadros de linfoma y se observa en 2-5% de los pacientes, ésta forma involucra a los NL mediastínicos anteriores y usualmente se acompaña por efusión pleural (1,2,11,12). La mayoría de los animales en esta forma de presentación se encuentran hipercalcémicos (1,12,15). Los signos clínicos característicos son tos, disnea, disfagia, regurgitación, ortopnea, cianosis, ausencia de los sonidos cardíacos, y a la percusión del tórax se aprecian sonidos mate (1,2,11,12). En algunos perros la constricción del esófago torácico por los nódulos mediastínicos, ocasiona la formación de megaeosófago (1,12). Este cuadro de linfoma deberá diferenciarse de neoplasias, además de quistes bronquiales, carcinoma ectópico de tiroides, carcinomatosis pleural, falla cardíaca congestiva, pnotórax, quilotórax y hemotórax (1).

4) EXTRANODAL

Representa del 7-15% de los linfomas, pudiendo ocurrir virtualmente en cualquier órgano (2), las formas más comunes de este grupo son la ocular, cutánea, mucocutánea, neural, renal, cardíaca y de sistema nervioso central (1,2,12). Los signos se relacionan con el órgano afectado (1,2,6,11). La forma cutánea se da en animales adultos sin predisposición de ningún tipo, se observa en forma de nódulos, placas, ulceraciones o manchas pruriginosas. La forma ocular se relaciona generalmente a conjuntiva, córnea, uvea y retina con o sin hemorragia (1,2,12). En la forma neural sus signos dependerán de la afección focal, con actividad convulsiva y signos de enfermedad del cordón medular o nervios periféricos (12).

El linfoma canino se asocia a varios síndromes paraneoplásicos. Probablemente los signos más comunes que se asocian a linfoma son la anemia y la hipercalcemia; la anemia normalmente es no regenerativa. Dentro de los posibles mecanismos para que se desarrolle la hipercalcemia se incluyen las osteólisis directa por el tumor, osteólisis a causa de la serie E de las prostaglandinas, producción ectópica de una sustancia parecida a la paratohormona y de la reabsorción ósea por la activación de los osteoclastos (11,12).

DIAGNOSTICO

Cualquier linfadenopatía es sugerente a un linfoma (12). En pacientes sospechosos de ésta enfermedad su cuadro diagnóstico deberá incluir pruebas como: biometría hemática, con conteo diferencial de las células y plaquetas, química sanguínea, evaluando el Ca sérico, función renal, función hepática, aspiración o biopsia de médula ósea, así como de NL, placas radiográficas de tórax y abdomen, en las cuales es importante evaluar el involucramiento de órganos (1,6,8,12).

El hemograma no diagnóstica usualmente el linfoma, ya que los leucocitos totales generalmente se encuentran dentro de rangos normalmente altos, con desviación a la izquierda y monocitosis moderada. En algunas ocasiones se observa una anemia leuco-eritoblástica moderada (1). El 40% de los perros linfomatosos presentan un cuadro de linfocitosis o de linfopenia; se debe evaluar cuidadosamente el conteo diferencial de las células inmaduras linfocíticas (linfoblastos, prolinfocitos ó linfocitos gigantes con núcleo y cromatina difusa), ya que en estados avanzados aparecen linfocitos anormales en sangre, siendo estos morfológicamente gigantes, pleomórficos, con apariencia inmadura e inapropiada (1,2).

La línea eritroide es normal ó en estados avanzados se puede presentar anemia de tipo normocítica-normocrómica, no regenerativa por desplazamiento celular(1,11,12). En algunos casos se desarrolla anemia hemolítica autoinmune con trombocitopenia, manifestándose el incremento en la circulación de eritrocitos nucleados, policromacia y la presencia de esferocitos. La trombocitopenia se presenta en un 58% de los perros y en forma secundaria la destrucción de plaquetas por medio de una forma antigénica (1,12).

Las pruebas químicas de laboratorio deben ser indicativas de la enfermedad. En la evaluación del funcionamiento renal y hepático los valores se encontrarán aumentados, asociándose a coagulopatías, azotemia, calcitonuria, hipostenuria y las proteínas plasmáticas pueden encontrarse normales o disminuidas (10).

Como síndrome paraneoplásico se presenta la hiperviscosidad sanguínea por un aumento generalmente mayor de 5.5 g/dl de las proteínas, provocando diatesis hemorrágica, signos nerviosos como demencia, convulsiones, apoplejía y coma (7), esto debido a una pobre oxigenación cerebral (1,10).

El síndrome paraneoplásico más común que se presenta en ésta enfermedad es la hipercalcemia, asociándose a un 10-20 % de los casos. de los cuales el 50% de los pacientes cursan con el cuadro mediastínico. La causa del mecanismo se atribuye a una substancia parahormonal que se denomina factor activador de los osteoclastos, la cual desencadena la movilización del calcio óseo (1,2,10). Los signos asociados son la poliuria-polidipsia y debilidad muscular (10).

La aspiración de aguja fina para la recolección de efusiones, líquido cerebro espinal o punción de NL, órganos, médula ósea, masas intracavitarias deberán realizarse cuando sea necesario (2,7,12). El examen de médula ósea es esencial para establecer un diagnóstico. La infiltración de linfoblastos se acompaña de decremento de las líneas celulares mielóide, eritroide y megacariocítica (7).

Los estudios radiográficos son usados para el diagnóstico en los estadios clínicos donde pueden encontrarse masas craneo-ventrales en tórax, esplenoceno y hepatomegalia, masas sublumbaras, ascitis, agrandamiento renal y engrosamiento de las paredes del intestino y del estómago (10).

TRATAMIENTO

Actualmente no existe una terapia capaz de curar el linfoma canino; sin embargo, la enfermedad puede ser controlada con un manejo efectivo (1,9), ya que los protocolos terapéuticos están basados en la remisión del tumor y el control de la metástasis (9).

A partir del diagnóstico generalmente para un sujeto que no es atendido, el tiempo de sobrevivencia será de 4 a 8 semanas (1), aunque otro autor menciona que es de 2 a 6 meses (16). Los factores que se evalúan para el establecimiento de un protocolo son: el estado clínico en el que se encuentra el paciente al detectarse esta enfermedad, la clasificación histológica, los sistemas involucrados y los síndromes paraneoplásicos que se encuentran ligados al padecimiento (1).

La modalidad terapéutica debe de ser efectiva, práctica y de toxicidad mínima (8,15). Muchas veces deberá combinarse cirugía, quimioterapia, radioterapia, hipertermia, inmunoterapia y trasplante autólogo de médula ósea (3,6,9,13,16,18).

CIRUGIA

La terapia quirúrgica en perros está dirigida a la obtención de material diagnóstico. Por lo que este procedimiento como tratamiento es poco razonable, exceptuando cuando se trate del estado I y II de la enfermedad y algunos casos de la presentación cutánea. El acto quirúrgico deberá ser agresivo ya que existe

la posibilidad de una recurrencia cuando no se realiza una resección completa. La excisión quirúrgica de una masa debe tener de 2-3 cm. extras de los bordes del tumor removiendo la piel (6,8,9,16).

QUIMIOTERAPIA

Es la terapia comúnmente más efectiva para el control del linfoma canino, para alargar el tiempo de supervivencia, así como para mejorar la calidad de vida del paciente, siendo un manejo paliativo de la enfermedad (1,7,9), siendo un manejo de sostén para la enfermedad (16). La respuesta de los tumores varía entre 15.9 y 74% dependiendo del tipo de neoplasia y el protocolo que se utiliza (9). Se han establecido una variedad de protocolos usando agentes simples ó combinándolos, para aumentar su efectividad y así inducir la remisión (16). No se ha logrado establecer un protocolo ideal ya muchas drogas se utilizan en el tratamiento, deben evaluarse por su respuesta subjetiva y su toxicidad (1).

El tratamiento para perros con linfoma se divide en 4 fases severas:

1.-Inducción a la remisión. Se usa la combinación de drogas relativamente "agresivas" para una rápida remisión con un mínimo de toxicidad, esta fase dura de 6 a 10 semanas y el animal se examina cada 7 días. Son de uso común los medicamentos como la Ciclofosmida a dosis de 50 mg/m², por vía oral (PO), una vez a la semana por 8 días, Vincristina 0.5 mg/m², por vía endovenosa (EV), una vez a la semana, Citoside de Arabiside 100 mg/m², EV o por vía sub-cutánea (SC), por cuatro días y Prednisona 50 mg/m², PO, todos los días mientras dure el tratamiento.

2.-Mantenimiento. Es una terapia para evitar que el paciente sufra una recaída y es mantenido con un mínimo de costos, drogas tóxicas y visitas al clínico. En esta fase del tratamiento se usa el Clorambucil 2 mg/m², PO, todos los días, Metotrexate 2.5 mg/m², oral, 2 ó 3 veces por semana, 2 ó 3 semanas ya que

puede ocasionar diarrea o vómito, Prednisona 20 mg/m², PO, todos los días y se repite el protocolo de inducción durante 4 semanas.

3.-Reinducción de la remisión. Es usado cuando el paciente recae después de que se logró la remisión. Esta etapa se divide en dos fases, la primera comienza al aplicar el protocolo de inducción y la segunda es la aplicación de la Doxorubicina 30 mg/m², EV, una vez cada semana 3 semanas y el Decarbazina 200 mg/m², EV, una vez al día, durante 5 días y repetir a las tres semanas.

4.-Intensificación. Se usa para mantener dentro de la clasificación anterior y cuando el paciente no logra completar su remisión; en este caso deberá usarse diferente protocolo o modificar dosis o método de administración, variando el orden para incrementar la efectividad. La droga de elección en ésta etapa es la L-Asparaginasa 10,000-20,000 UI/m², SC, una sola dosis (1,3).

Usando los protocolos quimioterapéuticos correctamente, el tiempo de sobrevida es de 8-15 meses y no es raro que los individuos que fueron tratados tengan 2 años de sobrevida; pero en general después, del tratamiento se presenta la recurrencia en 6 a 8 meses (3).

La L-asparaginasa, en asociación con vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona, han probado tener un alto porcentaje de remisión completa (80%) y un largo tiempo de sobrevida (algunos reportes informan que más del 25% de los animales sobreviven más de 2 años) (1).

RADIOTERAPIA

La radioterapia es el mejor método terapéutico para la reducción del volumen de los tumores, después de la cirugía o en el tratamiento de neoplasias no removibles quirúrgicamente(9). El linfoma se considera generalmente un tumor responsivo a la radioterapia (10), ya que los linfocitos son radiosensibles (16).

Históricamente la radioterapia de tejidos blandos se asociaba a una pobre remisión. Recientemente, los rangos del control de la enfermedad se han elevado al 67% de remisión para 12 meses y del 33% para los 24 meses (9). Los perros que han sido tratados cursan con supresión de médula ósea (16).

HIPERTERMIA

Los métodos de la hipertermia involucran el calentamiento del tumor por medio del agua, microondas, ondas electromagnéticas, ultrasonido o corriente de radiofrecuencia, la cual deberá aplicarse del centro del tumor hacia sus bordes. La hipertermia ha sido usada aparentemente con eficacia en el tratamiento del linfoma en combinación con la radio terapia y la inmunoterapia (1,9).

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia no ha demostrado ser efectiva por si sola, se han probado inmunomoduladores como el levamisol y vacunas bacterianas mixtas, que no han dado resultado (1). No obstante la quimioterapia adjunta con vacunas autólogas del tumor producen un incremento en la sobrevida a más del doble (1,16), el uso inicial de protocolos incluyen a la vacuna aplicada intralinfáticamente que ha obtenido una remisión prolongada mejorando la calidad de vida para el animal con la reducción de las dosis citotóxicas de los quimioterapéuticos (1).

TRANSPLANTE AUTOLOGO DE MEDULA OSEA

Ofrece un medio de recuperación a perros a los cuales se les produce una mielotóxicosis fatal, por lo tanto permite que se continúe en el uso de quimioterapia y radioterapia. El trasplante de médula ósea ha sido asociado con un largo intervalo de remisión (1,16).

El tratamiento de síndromes paraneoplásicos es un factor importante para el manejo de linfoma. En especial la hipercalcemia, en la cual debe reestablecerse la hidratación con soluciones electrolíticas para mantener una adecuada filtración glomerular e inducir la excreción de calcio por medio de diuresis (pueden usarse diuréticos como la furozemida). Normalmente algún otro síndrome como la anemia y la hiperviscosidad desaparecen cuando se aplica el tratamiento para el control de la enfermedad (1,8,11).

PRONOSTICO

El pronóstico de linfoma es variable y dependerá de numerosos de factores, los cuales tienen que ver con la respuesta a la terapia y el tiempo de sobrevida del paciente. Estos son:

1. Estado clínico de la enfermedad
2. Localización anatómica del tumor
3. Problemas médicos concurrentes o condiciones paraneoplásicas
4. Sexo del paciente
5. Grado histológico del paciente

El estado clínico, basado en la extensión de la enfermedad, marca básicamente el pronóstico: perros con enfermedad localizada, cuadro regional o estado multicéntrico se ha relacionado con un pronóstico favorable.

El sitio anatómico donde se presenta la enfermedad es un punto importante a considerar. Un linfoma cutáneo primario, gastrointestinal difuso o uno primario en sistema nervioso central se asocia a una respuesta pobre a la terapia.

En un estudio realizado con 147 perros, la respuesta de la terapia fué mayor en hembras con un incremento en el tiempo de sobrevida.

Otro punto importante para el pronóstico del paciente es la clasificación histológica que presente la neoplasia (ver etiología, cuadro No. 1) (6,10,13,16).

DISCUSION

Al linfoma canino no se le ha dado la importancia adecuada en nuestro medio, ya que no se le ha querido tratar como un aspecto clínico sino, como a un simple caso de eutanasia. El que existan diferentes cuadros dentro de la enfermedad y que cada uno tiene un pronóstico diferente, deben de manejarse en forma diferente y no en forma idéntica a todas sus presentaciones como se viene realizando hasta la fecha, sin tomar en cuenta los síndromes paralelos que deberían tratarse durante la enfermedad. La parte más importante es el tratamiento. Debido a que es una enfermedad de tratamiento costoso, probablemente ésta es la causa más común de que no sean tratados los perros. La perseverancia debe ser, independientemente cual sea el tratamiento, la clave para el control del cuadro; ya que cualquier tipo de tratamiento esta al alcance del clínico se debería considerar la decisión del dueño para establecer el o los tratamientos que se incluirán en el protocolo, puesto que las combinaciones han demostrado ser más eficientes que los tratamientos únicos, obteniendo resultados favorables para el paciente. Durante el tratamiento no se lleva a cabo una terapia educacional hacia el dueño del animal para crear conciencia sobre el pronóstico, que aunque generalmente éste es bueno, no siempre será el mejor. El tratamiento está dirigido a mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida del perro, sin que necesariamente exista remisión del problema.

Se ha hecho énfasis, en tiempos recientes sobre los avances en la terapia . La quimioterapia es la que mayor impulso ha tenido, ya que es la que está comúnmente más al alcance de la mayoría de los propietarios.

Los clínicos dedicados a las pequeñas especies deberán de actualizarse sobre las posibles alternativas terapéuticas que existen para el tratamiento del linfoma, ya que tradicionalmente solo son tratados con quimioterapia, cuando existen otros 5 ó 6 tipos de tratamientos, para el manejo de los pacientes enfermos.

CONCLUSIONES

El linfoma canino es una de las neoplasias más comunes que se presentan en la práctica del médico veterinario dedicado a la clínica de perros.

Debido a que en la actualidad ha comenzado a tomar mayor importancia, se cuenta con un mayor número de terapias que se encuentran al alcance del clínico y que cuando se usan en combinación aumentan las perspectivas de éxito y de control contra la enfermedad elevando el tiempo de sobrevida y mejorando la calidad de vida del paciente.

LITERATURA CITADA

- 1.-Capurro, C., Baruco, P. and Rossi, L.: Lymphoma in dog. European J. Companion An. Pract., 4: 15-29 (1990).
- 2.-Couto, G.: Hemolymphatic neoplasia in dogs and cats. IX Curso internacional y XI nacional de actualización : Curso de oncología y hematología clínica. Quito, Ecuador, 1994. 118-139, AMVEPE, Quito, Ecuador (1994).
- 3.-Couto, G.: Therapy of lymphoma. IX curso internacional y XI nacional de actualización: Curso de oncología y hematología clínica. Quito, Ecuador, 1994. 140-141, AMVEPE, Quito, Ecuador (1994).
- 4.-Crow, S. E. Tumor Biology. In Textbook of Veterinary Internal Medicine. Edited by Ettinger, S. J., Vol I, 513-526. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989.
- 5.-Ewen. Mac, G. E.: Cancer overview: Epidemiology, etiology and prevention. Edited by Withrow, S. J. and Ewen. Mac, G. E., 3-15. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1989.
- 6.-Ewen. Mac, G. E. and Young K. M.: Hematopoietic tumor: Canine lymphoma and lymphoid leukemias. Edited by Withrow, S. J. and Ewen. Mac, G. E., 380-393. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1989.
- 7.-Gilson, S. and Stone, A.: Manejament of the surgical oncology pacientes. Comp. Cont. Educ., 123: 1047-1051 (1990).
- 8.-Gorman, N. T.: Medical oncology. In Canine Medicine and Therapeutics. Edited by Chandler, E. A., Thomsom, D. J., Sutton, J. B. and Price, C. J., 750-807. Blackwell Scientific Publications, Oxfort, 1991.
- 9.-Graham, J. C. and Keefe D. A.: Diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas. Comp. Cont. Educ., 15: 1627-1637 (1993).

- 10.-Laing, E. J., Fitzpatrick, P. J., Binnington, A. G., Norris, A. M., Mosseri, A., Rider, W. D., Valli, V. E. and Baur, A.: Half-body radiotherapy in the treatment of canine lymphoma. J. of Vet. Int. Med., **3**: 102-108 (1989).
- 11.-Loar, A. : Linfossarcoma canino. Curso de Oncología Veterinaria, 5a. Jornada médica, México D. F., México 1990, 125-135. División de Estudios de Posgrado de la F.M.V.Z de la U.N.A.M. México D. F., México (1990).
- 12.-Madewell, B. R. and Theilen, G. R.: Hematopoietic neoplasms, sarcomas and related conditions: Canines. Edited by Theilen, G. H. and Madewell, B. R., 392-405. Lea Febiger, Philadelphia, 1987.
- 13.-Matus, R. E.: Chemotherapy of lymphoma and leukemias. Edited by Kirk, R. W., 482-488. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1989.
- 14.-Owen, L. N.: Identifying and treating cancer in geriatrics dogs. Vet. Med., **120**: 55-66 (1991)
- 15.-Rosenberg, M. P., Matus, R. E. and Patnaik, A. K.: Prognostic factor in dog with lymphoma and associated hypercalcemia. J. of Vet. Int. Med., **5**: 287-271 (1991).
- 16.-Rosenthal, R. C. and Ewen. Mac, G. E.: Treatment of lymphoma in dogs. JAVMA, **196**: 774-779 (1990).
- 17.-Rosenthal, R. C.: Mechanisms of invasion and metastasis. Edited by Withrow, S. J. and Ewen. Mac, G. E., 23-28. J. B. Lippincott company, Philadelphia, 1989.
- 18.-Vail, D. M.: Recent advances in chemotherapy for lymphoma of dogs and cats. Comp. Cont. Educ., **15**: 1031-1037 (1993).