LINFOSARCOMA CANINO

CANINE LYMPHOSARCOMA

lang Rondón-Barragán*, Hugo Jaramillo-Torres

*Universidad de los Llanos, Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Villavicencio, Colombia.

*Correspondencia: iangrondon@gmail.com

Recibido: 15 de junio de 2006; Aceptado: 30 de noviembre 2006

RESUMEN

Un canino criollo hembra de 5 años de edad fue llevado a la clínica veterinaria de la universidad de los llanos, con historia de anorexia y con una lesión en la región frontal de la cara. El análisis hematológico mostró anemia leve, neutropenia acompañada de linfocitosis marcada. En la necropsia se evidenció hepatomegalia y congestión hepática, esplenomegalia, congestión de vasos mesentéricos, la cápsula renal se desprendió con facilidad y la periferia renal presentaba zonas de bajo relieve así como zonas pálidas en la corteza. Los resultados histopatológicos mostraron hallazgos compatibles con linfosarcoma que se clasificó como grado IV, con metástasis en hígado riñón y bazo. La distribución de la neoplasia encontrada es compatible con linfoma hepatoesplénico; en el cual se demostró la distribución de células neoplásicas que reflejaron un tropismo vascular y la lesión cutánea en la frente pudo ser resultado primario o secundario del linfosarcoma; la patología fue compatible con microabscesos de Pautrier.

Palabras clave: Linfosarcoma hepatoesplénico, canino, metástasis, microabscesos de Pautrier.

ABSTRACT

A 5 year-old female Creole canine was taken to the veterinary clinic of the Universidad de Los Llanos, with anorexy history and with a lesion in the front region of face. The hemathological analysis showed light anemia, neutropenia with marked lymphocytosis. In the necrosis was evidenced hepatomegaly and hepatic congestion, splenomegaly, congestion of mesenteric vessels, the renal capsule came off with easiness and the renal periphery presented areas of low relief as well as pale areas in peel. The histopathology results showed compatible discoveries with lymphosarcoma that was classified as grade IV, with metastasis in liver kidney and spleen. The neoplasia found is compatible with lymphoma hepatosplenic; in which distribution of neoplasia cells was demonstrated reflecting a vascular tropism and the cutaneous lesion in the forehead could be primary or secondary result of lymphosarcoma; pathology was compatible with Pautrier microabscess.

Key words: Lymphosarcoma, hepatosplenic, canine, metastasis, Pautrier microabscess.

PRESENTACIÓN DEL CASO

A la clínica veterinaria de pequeños animales de la universidad de los llanos ingresó un paciente, canino, hembra, criollo, 18 kg de peso y 5 años de edad, el cual fue remitido por la presencia de una lesión en la región frontal de la cara con secreción sanguinopurulenta y presencia de escaras. La lesión comprometía estructuras profundas de la piel, concomitante a la misma se evidenció una zona alopécica de 10 cm. de diámetro. Además, presentó

opacidad de la córnea, epiescleritis, mucosas pálidas, dolor a la palpación renal izquierda, así como presencia de ectoparásitos y anorexia.

Al examen clínico el animal presentó un estado corporal 2/5; frecuencia cardíaca de 92 lat x min; frecuencia de pulso de 92 por min, temperatura de 38,4°C; frecuencia respiratoria de 90 por min. Al paciente le fue tomado un hemograma en el cual se evidenció anemia leve y neutropenia acompañada de linfocitosis marcada (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis hematológico del paciente

	Caso	Intervalo de referencia (1)
Hematocrito (%)	32	40-55
Hemoglobina (g/dL)	10,84715	16-18
Total de leucocitos (cel/ìL)	13.650	6.000-13.000
Neutrófilos (cel/ìL)	2.866	3.000-10.000
Linfocitos (cel/ìL)	9.555	1.000-4.000
Monocitos (cel/ìL)	1.092	150-1.200
Eosinófilos (cel/ìL)	136	0-1.500

RESULTADOS

El animal fue donado a la cátedra de Patología debido a su estado de deterioro donde le fue realizada la eutanasia con consentimiento del propietario y posterior necropsia. Como hallazgos representativos se encontraron: en los pulmones, presencia de zonas pálidas en alto relieve localizadas en el lóbulo apical izquierdo y hepatomegalia y congestión hepática. Esplenomegalia acompañada de evidencia de nódulos multifocales blanquecinos compatibles con activación de la pulpa blanca. Área enteropilórica levemente congestionada. Presencia abundante de moco a nivel intestinal, hemorragias petequiales, así como vermes en el lúmen ileal. Congestión de vasos mesentéricos. La cápsula renal se desprendió con facilidad y la periferia renal presentó zonas de bajo relieve así como zonas pálidas en la corteza.

Al examen histopatológico se evidenció en el hígado un patrón de metástasis (Figura. 1) de

tipo periportal (Figuras 2a, 2b) acompañada de congestión severa. A nivel renal se observó metástasis multifocal intertubular, íntimamente relacionada con los glomérulos (Figura. 3a). Las células epiteliales de los túbulos tanto proximales como distales evidenciaron degeneración y se observó necrosis en la zona

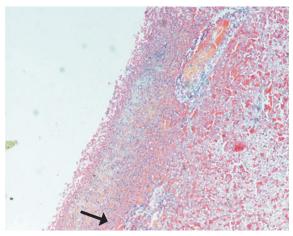


Figura 1. Hígado. Cambio de patrón celular - Metástasis (flecha). 10x. H-E.

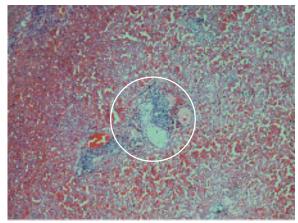


Figura 2a. Hígado. Metástasis periportal 100x. H-E

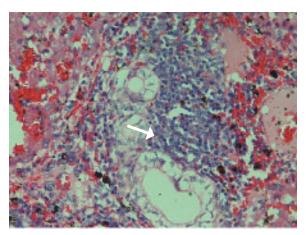


Figura 2b. Hígado. Metástasis periportal 100x. H-E

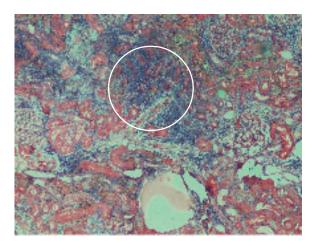


Figura 3a. Riñón. Metástasis intertubular 40x. H-E.

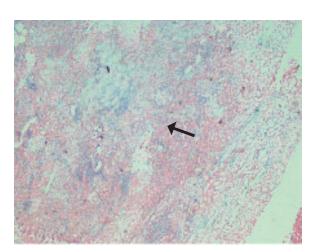


Figura 3b. Riñón. Necrosis medular 4x. H-E

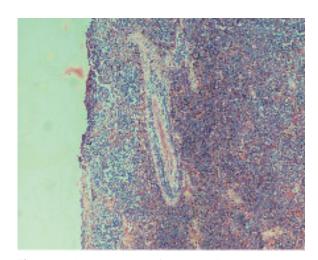


Figura 4. Bazo. Metástasis 10x. H-E.

medular (Figura 3b). En el bazo, fue posible observar metástasis asociadas principalmente a vasos sanguíneos (Figura 4). En el intestino delgado se observó hiperplasia de células de moco (caliciformes) así como una enteritis mononuclear leve; involucrando la submucosa.

La evidencia histopatológica y de morfología celular (Figura 5) así como el patrón de distribución orgánica de la neoplasia encausaron el diagnóstico de linfosarcoma (LSA). El LSA se clasificó como grado IV según lo descrito por Nelson y Couto (2) en el cual existe implicación del hígado y/o bazo con o sin nódulos linfoides comprometidos (grados I, II, III).

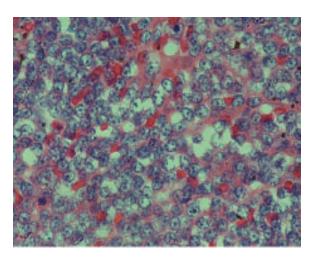


Figura 5. Bazo. Células tumorales de LSA.100x.H-E.

DISCUSIÓN

Como diagnósticos diferenciales se tuvieron en cuenta histiocitoma, mastocitoma y tumor venéreo transmisible (TVT- metástasis).

El histiocitoma fue descartado debido a que su actividad mitótica es generalmente alta; encontrándose hasta diez figuras mitóticas por campo en aumento de 400x (3); característica que no fue evidente en la neoplasia estudiada. Además, su presentación es principalmente cutánea (3,4). Aunado a esto, la metástasis en los histiocitomas se informó como nula (3). Su mayor ocurrencia es reportada en perros menores de 3 años (4). También se reporta que el histiocitoma posee estructura similar a los microabscesos de Pautrier característicos del linfosarcoma, conocido como micosis fungoide (4).

Para el caso el TVT, se puede anotar que se caracteriza por su localización genital (3,4); posee bordes celulares indistintos (5) y las mitosis son reportadas como frecuentes (4); patrón morfológico que estuvo ausente al examen histológico de la neoplasia. La metástasis se desarrolla en menos del 5% de los casos de TVT (5) e involucra principalmente nódulos linfoides inguinales, nódulo iliacos linfoides y sitios cutáneos y subcutáneos (5).

Se descarta el tumor de células Mast ya que las características de morfología celular y distribución tisular no fueron compatibles con dicha neoplasia, siendo ausentes los cordones densos empacados de células con citoplasma basófilo granular y de células eosinófilas acompañantes (3,4,6). No se evidenció metacromasia de los gránulos citoplásmicos; lo cual es característico de los mastocitomas (6). Hubo ausencia de las lesiones propias del mastocitoma tales como degeneración fibrinoide e hialinización de pequeñas arteriolas, acompañada de vasculitis expresada en la infiltración eosinofílica perivascular (3).

Además, tanto el hígado como el bazo no están entre los órganos de más alta incidencia de metástasis de dicho tumor (6).

La distribución de la neoplasia encontrada es compatible con el linfoma hepatoesplénico descrito por Fry et al. (1), en el cual se demuestra la distribución de células neoplásicas que reflejan un tropismo vascular; caracterizado por células neoplásicas encontradas en los sinusoides hepáticos, y distintos agregados presentes en los tractos portales, en donde rodeaban los vasos y conductos biliares. Las células neoplásicas usualmente rodean las venas centrales. En el presente reporte, la distribución periportal fue evidente acorde con lo reportado para el linfoma hepatoesplénico. La presentación hepatoesplénica del LSA es más común en casos de linfomas humanos que lo reportado para caninos (1).

En el hígado había acumulación de células neoplásicas en las tríadas portales y se extendía un poco hacia las venas centrolobulillares. Esta última localización es poco común y puede estar relacionada al hecho que el perro inusualmente tiene linfocitos adyacentes a las venas centrolobulares (7). En la forma leucémica los sinusoides hepáticos están llenos con células tumorales, hematopoyesis extramedular, algunas veces presente en el hígado y bazo (7).

En el linfoma hepatoesplénico, el bazo esta fuertemente infiltrado, y hojas de células obliteran su arquitectura normal; en las áreas menos afectadas, las células neoplásicas están limitadas a la pulpa roja y sinusoides, evitando la pulpa blanca. Sin embargo, para nuestro caso, la implicación esplénica fue menos evidente. La literatura reporta, sin embargo, dos patrones histopatológicos: uno es la localización focal, la cual envuelve la región centro-germinal del folículo linfocítico y se

asocia con un patrón nodular, con nódulos linfoides. El otro patrón compromete la pulpa roja con algunas extensiones a las trabéculas con un patrón difuso en la forma rara de leucemia. Las células neoplásicas están principalmente acumuladas en la pulpa roja del bazo. En ambos casos es observable la obliteración generalizada de la arquitectura esplénica (7).

En el riñón, gran número de células se acumulan alrededor del glomérulo, en el intersticio cortical, y rodeando el vaso en la unión corticomedular (1). Este patrón fue también evidenciado aún cuando la localización de la metástasis abarcaba además la zona intertubular. Lesiones renales tempranas son encontradas en zonas perivasculares en la corteza, pero como el proceso de la enfermedad, la lesión coalece, a menudo causando obliteración de la arquitectura cortical y la neoplasia puede extenderse a la medula. La proliferación de células tumorales desplaza las nefronas y desvía el flujo sanguíneo, algunas veces llevando a atrofia y necrosis renal; la cápsula renal no se afecta (7); dicho comportamiento fue evidenciado en este caso.

A diferencia de lo reportado por Fry et al. (1); en el tracto gastrointestinal no fueron evidentes células neoplásicas en segmentos de la submucosa; mas sí una enteritis con infiltración mononuclear.

La lesión cutánea presentada por el animal es compatible con lesiones cutáneas, primarias o secundarias, producidas en el LSA, aún cuando estas son variables y de carácter inespecífico (2). Dichas lesiones cutáneas son compatibles a su vez con microabscesos de Pautrier (en los cuales las células del linfoma invaden la dermis superior y la epidermis, solas o en pequeños cúmulos (4) o con síndrome de Sézari. Sin embargo, este último se caracteriza por eritroderma difuso, exfoliativo, pruriginoso y eritematoso (4,8); lo cual no fue evidente en este paciente.

Los hallazgos hematológicos como anemia y trombocitopenia son comunes al linfoma (2) y reportados en el 84 y 85.5% de los casos (1). En el presente caso la anemia fue leve y no se observó trombocitopenia, probablemente por el

incipiente desarrollo de la neoplasia y el poco comprometimiento de los órganos hematopoyéticos.

El LSA abarca del 7-24% de todas las neoplasias caninas (ocupando un tercio de los tumores malignos en pacientes caninos) y es el tumor hematopoyético más común en el perro representando el 83-85% de los casos de linfoadenopatía regional y generalizada (9,10). Se presenta de manera general en un 10% en animales entre 1 y 4 años y el 80% en perros de 5 a 11 años; disminuyendo su presentación en animales gerontes (2,4). En trabajos desarrollados en la Universidad de Antioquia (3), se destacó al LSA como la más frecuente de las neoplasias hematopoyéticas (74,1%)correspondiendo de este porcentaje un 95% al tipo multicéntrico y un 2,5% al tipo digestivo y tímico, acorde con lo descrito por otros autores (4).

El LSA es una proliferación clonal de linfocitos malignos en tejidos sólidos, tales como nódulos linfoides, medula ósea y órganos viscerales (2,10). Es una neoplasia de linfocitos malignos que se origina en órganos sólidos como nódulos linfáticos, hígado, bazo u otro órgano con tejido linfoide, distinguiéndose de la leucemia linfoide que posee su origen en al medula ósea. La mayoría de los LSAs en animales son originados a partir de células B (4,8). Sin embargo, algunos ejemplos son de células T y algunos de células nulas (4). En el ejemplo clásico, las células poseen núcleos altamente curvados referidos como núcleos cerebriformes (4). Muchas etiologías le han sido atribuidas (infección por un retrovirus tipo C; por exposición al herbicida ácido 2.4 diclorofenoxiacético: aberraciones moleculares como trisomía del cromosoma 13 y aneuploidia y predisposición genética) pero esta aún no ha sido dilucidada (10). Una etiología de tipo genético ha sido considerada con mayor importancia, debido a que la prevalencia de la neoplasia es alta en ciertas líneas sanguíneas (2).

Se ha propuesto que la presencia de niveles altos de algunos minerales (silicon, cobre, sulfuro, calcio y aluminio) dentro del tejido linfoide pueden desencadenar una inmunorregulación alterada, lo cual guiaría al LSA (10).

Cuatro variaciones anatómicas de linfoma

canino han sido descritas: multicéntrica, alimentaría, mediastinal y extranodal (11). La forma multicéntrica es la más común, con un porcentaje del 84% en todos los casos (11). La mayoría de perros afectados presentan una linfomegalia periférica generalizada, la cual es atribuida a un gran número de linfocitos malignos (11). El vómito, diarrea, anorexia y hipoalbuminemia son comúnmente asociados con la forma alimentaría de linfoma, en la cual los linfocitos malignos proliferan segmentaria o difusamente en la mucosa y la lámina propia del intestino delgado (4). Las metástasis son frecuentes, a menudo envuelven el hígado, bazo y riñones (11).

La mayoría de los linfomas en perros son de tipo grado intermedio o alto con un patrón difuso de células no clivadas. Los linfomas de células clivadas y nodulares son menos frecuentes (4).

Así mismo pueden afectarse otros órganos como el aparato gastrointestinal, riñón, corazón, tonsilas, páncreas, y medula ósea. Este tipo de neoplasia se caracteriza por linfocitos más grandes de lo normal con cromatina dispersa, de núcleo redondeado u ovoide, color violeta, con nucleolos evidentes, relación núcleo: citoplasma alterada y ocasionales mitosis (linfoma pobremente diferenciado) (7). Los LSAs son frecuentemente aleucémicos, sin embargo, la entrada de linfocitos en la circulación periférica resulta en leucemia (4).

En el laboratorio clínico es común encontrar anormalidades de las cuales la anemia (de leve a moderada) es la más común; presentándose en un 38 - 90% de los casos (1,8). Es de tipo normocítica, normocrómica, no regenerativa. Se presenta gracias a la secreción de factores neoplásicos que deprimen la eritropoyesis anemia hipoplásica-; igualmente se ha descrito anemia hemolítica autoinmune (8). También es importante la trombocitopenia (58%) causada primariamente por la disminución en la producción plaquetaria por invasión de la médula ósea (mieloptisis) (8). Sin embargo, otros autores argumentan un posible mecanismo de trombocitopenia podría ser el aumento de los niveles de citoquinas inhibitorias (interferón gamma) producidas por o en respuesta a la neoplasia (1).

La hipercalcemia es uno de los principales síndromes paraneoplásicos en perros con LSA; ocurriendo de un 10% a un 40% de los casos clínicos (2). Se ha sugerido su etiología por una proteína relacionada a la paratohormona (PTHrP) producida en células neoplásicas (2,8). La PTHrP estimula la resorción ósea y renal de calcio, de efecto similar a la paratohormona (8). Aunado a esto, se ha reportado en animales hipercalcémicos niveles altos de 1.25 vitamina D sérica (2).

De la misma forma, se ha evidenciado que dichos tumores son secretores inmunoglobulinas (8); de la clase mono y policional (2). Esas inmunoglobulinas son llamadas paraproteínas o componente M y pueden ser IgM, IgG o IgA. Cuando son producidas en grandes cantidades interfieren en función plaquetaria llevando trombocitopatías e inhiben algunos factores de coagulación ocasionando diátesis hemorrágica. El exceso de paraproteínas torna la sangre mas viscosa y causa el llamado síndrome de hiperviscosidad que lleva a disturbios neurológicos, cardiacos y renales (8). También se han descrito citopenias inmunes, polineuropatías e hipoglucemia (2).

Para el diagnóstico de LSA además de la histopatología, se han utilizado técnicas como citología de aspiración, inmnohistoquímica, PCR (Reacción en cadena de polimerasa) y citometría de flujo con las cuales se logra detectar el subtipo celular especifico (12). La hematología ha sido considerada una herramienta poco útil para el diagnostico de LSA, debido a su inespecificidad (8).

Los planes terapéuticos en el LSA incluyen: quimioterapia en la cual cinco drogas son utilizadas comúnmente (vincristina, doxorrubicina, prednisona. L-asparaginasa, ciclofosfamida) (12); radioterapia, inmunoterapia (vacunación con células tumorales autógenas + adyuvante de Freund) o quimioinmunoterapia (utilización de anticuerpos monoclonales) (12).

Sin quimioterapia, la mayoría de los perros con linfoma sucumben en la enfermedad en 4 a 6 semanas siguientes al diagnóstico (9). El tratamiento puede realizarse con prednisona sola (1-2 mg/Kg/día PO; con periodo de

remisión de 30 días) aún cuando también se ha combinado con cicliofosfamida (50 mg/m² PO por 4 días consecutivos cada semana; periodo de remisión de 1-2 meses). Los

protocolos alternativos son: doxorrubicina (30 mg/m² intravenoso cada 3 semanas para tratamientos en total), terapia con anticuerpos monoclonales, radioterapia, entre otras (9).

REFERENCIAS

- 1. Fry M, Pesavento A, Bromel C, Moore C. Hepatosplenic Lymphoma in a Dog. Vet Pathol 2003; 40: 556-562.
- Nelson R, Couto C. Small Animal Internal Medicine. 2th edit. Mosby St Louis. 1998; 826.
- 3. Ferreira de la Cuesta G. Patología veterinaria. Editorial Universidad de Antioquia. 2003; 136-139.
- 4. Jones T, Hunt R, King N. Veterinary pathology. Lippincott Williams & Wilkins. 1997; 865-868.
- 5. Das U, Das A. Review of Canine Transmissible Venereal Sarcoma. Vet Res Commun 2000; 24: 545-556.
- Ozaki K, Yamagami T, Nomura K, Narama I. Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs. Vet Pathol 2002; 39: 557-564.

- 7. Meuten D. Tumor in domestical animals. 4th edit Iowa State Press, Blackwell publishers Company. 2002.
- Fighera R, Mello T, Lombardo C. Linfosarcoma Em: Ciência Rural, Santa Maria 2002; 32: 895-899.
- Vail D. Treatment and prognosis of canine malignant lymphoma. En: KIRK, Current veterinary therapy 1995. WB Saunders Company.
- 10. Dhaliwal R, Kitchell B, Messick J. Canine lymphosarcoma: clinical features. Compendium 2003; 25: 572-579.
- 11. Fan T, Kitchell B. An update on diagnosing and treating canine lymphosarcoma. Vet Med 2002; 97: 58-67.
- 12. Dhaliwal R, Kitchell B, Messick J. Canine lymphosarcoma: Diagnosis and treatment. Compendium 2003; 25: 584-599.