

## Linfoma mediastínico por leucemia viral felina

Víctor Manuel Molina Díaz<sup>1</sup>

### ■ Resumen

Un felino, macho, mestizo de 3 años de edad, castrado, con vacunación vigente ingresa a la clínica veterinaria de Antioquia, Medellín, por pérdida de peso progresiva, síntomas respiratorios de tos y disnea. El paciente presentaba una masa en el tórax, visible a rayos x en vista lateral. Fue sometido a terapia antibiótica con amoxicilina clavulonato durante 7 días, e Interferon  $\alpha$  1 UI/kg subcutáneo durante 6 meses; el paciente mejoró de los signos clínicos pero fue sacrificado a los 6 meses debido a la pérdida masiva de peso. A la necropsia y evaluación histopatológica se diagnostica la presencia de linfoma mediastínico. Se reporta el presente caso como alternativa terapéutica para mejorar la tasa de supervivencia con el uso de Interferon  $\alpha$ .

**Palabras claves:** leucemia, neoplasia, Interferon, disnea.

<sup>1</sup> Magíster Medicina Veterinaria de pequeños animales, Universidad CES. Docente Corporación de Altos Estudios Equinos de Colombia CAEQUINOS. Víctor.molina@caequinos.edu.co



## ■ Introducción

El virus de la leucemia felina (ViLeF) es un virus ARN monofilamentoso que pertenece al grupo de los retrovirus; es un virus mortal, oncogénico que se replica en numerosos tejidos del gato, incluyendo médula ósea, glándulas salivares y el epitelio respiratorio (August, 2008; VAL & McEwen, 2001). La presentación de la enfermedad es muy variable y puede implicar cualquier sistema orgánico, ocasionando un alto riesgo de formación de tumores sólidos (linfoma) o leucemia; además, la supresión de la médula ósea que afecta los niveles de las células blancas, rojas y plaquetas frecuentemente se presenta en el curso clínico de la enfermedad (Nelson & Couto, 2007).

El linfoma se define como una enfermedad linfoide maligna originada a partir de órganos sólidos (nódulos linfáticos, hígado, bazo); esta es la diferencia entre linfoma y leucemias, ya que estas últimas se originan de la médula ósea (Kenedy, 2000). El linfoma en pacientes con ViLeF se presenta en cuatro formas anatómicas distintas: multicéntrica, mediastínica, alimentaria y extranodal (Lenard ZM, 2005; Lingard AE, 2009). Las formas alimentaria son las más comunes en el 90 % de los gatos positivos a leucemia viral felina (Greene, 2012; Lenard ZM, 2005).

La forma mediastínica es menos frecuente y se manifiesta con signos respiratorios como disnea, además de pérdida de peso y regurgitación (Suntz M, 2010). Los pacientes con presencia de linfoma mediastínico presentan una tasa de mortalidad del 90 %, con una longevidad inferior a los 30 días sin tratamiento antineoplásico (Lenard ZM, 2005; Polani S, 2010; Suntz M, 2010).

## Evaluación del paciente

Paciente felino macho de 3 años de edad de raza mestiza de pelo corto, castrado con un peso de 4.5 kg, con cuadro de vacunación vigente contra rinotraqueitis, calicivirus, panleucopenia, leucemia y rabia, ingresa al servicio de consulta externa de la Clínica veterinaria de Antioquia, Medellín, Colombia. Los propietarios reportaron que el paciente presentó pérdida de peso progresiva, decaimiento desde hacía 20 días, inapetencia, debilidad y cuadro disneico, sin secreciones respiratorias.

## Hallazgos al examen físico

Al examen clínico se encuentra paciente apático, condición corporal 2/5, con disnea aguda, tos, disfagia, regurgitación y ruidos tipo estertores en ambos campos pulmonares, tiempo de llenado capilar superior 2 segundos, mucosas pálidas y secas, respiración de patrón abdominal y linfadenopatía periférica. La temperatura de 38.5 °C, fragilidad capilar, taquicardia 163 lpm, taquipnea 87 rpm, mucosas cianóticas, ptialismo, palmoperCUSión positiva, reflejo tusígeno positivo; a la palpación abdominal se percibe una masa en el nivel del mesogástrico de 3 a 4 cm de diámetro móvil, no algésica y de consistencia firme.

## Ayudas diagnósticas

Se realizó hemoleucograma completo y medición de alanina amino transferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP), creatinina y nitrógeno ureico en sangre (BUN) (tabla 1). Las muestras fueron tomadas de la vena yugular y enviadas a un laboratorio de referencia en Medellín, Colombia. El hemograma demostró la presencia de leucocitosis, neutrofilia y bandemia, sugestiva de la presencia de una enfermedad mieloproliferativa o cuadro séptico severo; por

tal motivo se envió prueba serológica de Idexx®, para ViLeF y VIF felino, que dio como resultado paciente positivo a ViLeF y negativo para VIF.

**Tabla 1.** Hemoleucograma completo

Analito	Unidad	Valor	Referencia	Unidad
Eritrocitos	Eri/ $\mu$ l	7540000	5300000-860000	Eri/ $\mu$ l
Hemoglobina	g/dL	12,8	12,7-16,3	g/dL
Hematocrito	%	38,4	35,2-52,8	%
VCM	%	50	60 – 77	%
HgCM	g/dL	34	20 – 25	g/dL
MCHC	%	34	32 – 36	%
Plaquetas	Pla/ $\mu$ l	300000	200000-500000	Pla/ $\mu$ l
Leucocitos	Leu/ $\mu$ l	36800	8300-17500	Leu/ $\mu$ l
Neutrófilos	Neu/ $\mu$ l	30912	8000-11000	Neu/ $\mu$ l
Eosinófilos	Eos/ $\mu$ l	0	200 – 1500	Eos/ $\mu$ l
Linfocitos	Lin/ $\mu$ l	5152	1000-3000	Lin/ $\mu$ l
Monocitos	Mon/ $\mu$ l	0	100-500	Mon/ $\mu$ l
Proteínas plasmáticas	mg/dL	52	50-70	mg/dL
Creatinina	mg/dL	1,36	1,5	mg/dL
BUN	mg/dL	36	45-55	mg/dL
ALT	U/L	65	35-50	U/L
ALP	U/L	30	47-60	U/L

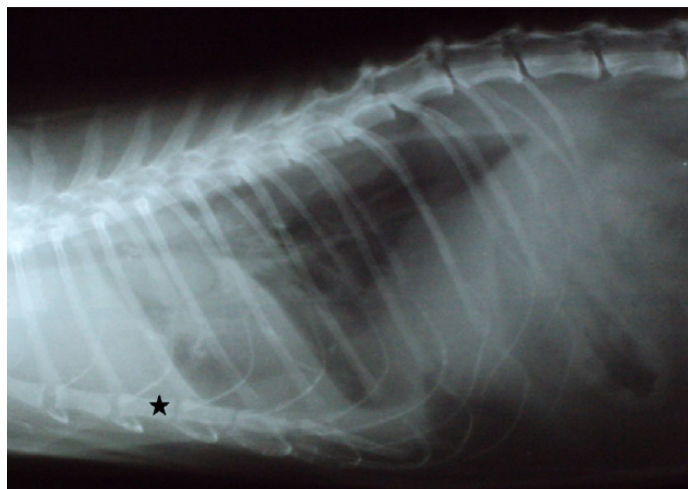
## Imaginología

Fue tomada placa radiográfica de tórax vista lateral (Figura 1); se puede observar pérdida de la silueta cardiaca, presencia de cambios compatibles con efusión pleural, retracción de los márgenes pulmonares, borramiento de estructuras torácicas, la presencia de una estructura radio opaca en medio del mediastino, y la tráquea sufre un desplazamiento hacia dorsal del mediastino. En la imagen abdominal lateral (Figura 2) puede observarse la presencia

de una estructura radio opaca en el mesogastrio, indicativa de aumento en el tamaño de los nódulos linfáticos mesentéricos, lo cual se asocia a la presencia de un linfoma alimentario.

## Citología

Debido a la presencia de líquido en tórax, el paciente fue sometido a toraco-centesis, bajo anestesia general; fueron recolectados 80 ml de líquido color rojo, el cual fue evaluado



**Figura 1.**

Placa radiográfica de tórax lateral del paciente felino donde se observa efusión pleural (flecha), retracción de las márgenes pulmonares y nódulo mediastínico (asterisco) y desplazamiento de tráquea hacia dorsals.



**Figura 2.**

Placa radiográfica de abdomen paciente felino. Nótese área radio opaca en abdomen, compatible con incremento en el tamaño de los nódulos linfáticos mesentéricos.

por citología y se obtuvieron los siguientes resultados: color rojo, turbio, olor característico, densidad 1032, proteínas 36 g/L, rivalta positivo, eritrocitos 44000/ $\mu$ L, leucocitos 48000/ $\mu$ L, polimorfonucleares 98 %, mononucleares 2 %, no hay germen, linfocitos reactivos. Fue sometida la muestra a coloración Diff-quick, una población linfoide heterogénea de citoplasma bien delimitado, variable de escaso a medio, microvacuolas ocasionales. El núcleo es central o excéntrico, de cromatina granular gruesa; se observan binucleaciones ocasionales e indentaciones ocasionales de la membrana nuclear. También se ven células epitelioides, macrófagos, eritrofagia, eritrocitos, linfocitos maduros y algunos cambios inducidos por el proceso, compatible con leucemia monocítica o un linfoma leucémico.

## Tratamiento

El paciente fue canalizado en vena cefálica e hidratado con solución salina fisiológica 0.9 %; se aplicó terapia con terbutalina 0.5 mg cada 12 horas en inhalación, furosemida 15 mg endovenosa, cada 12 horas, dexametasona 2 mg endovenosa cada 12 horas, bromhexina 4 mg, amoxicilina clavulonato 60 mg, intramusculares cada 24 horas y terapia respiratoria acetilcisteína 300 mg, bromuro de ipratropio 2 mg, dexametasona 0.1 mg en solución salina 0.9 % y oxígeno a 3lts. El paciente permaneció hospitalizado durante una semana con la terapia descrita y fue dado de alta. Se inició terapia con Interferon  $\alpha$  1 UI/kg diario vía subcutánea, hasta nueva orden.

## Evolución

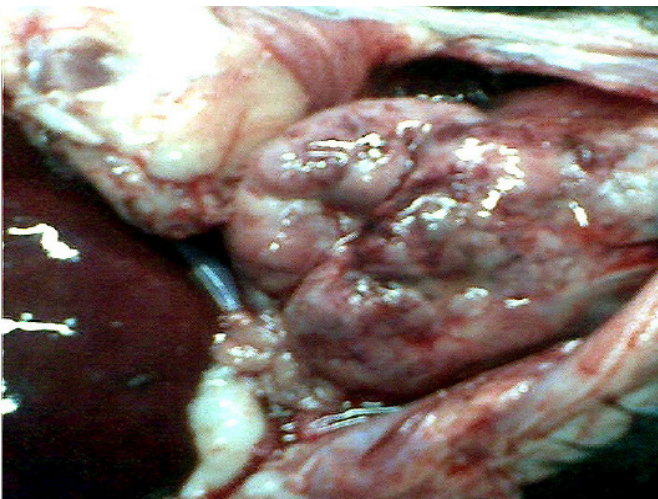
El paciente regresa después de 6 meses, con pérdida masiva de peso, además con severo cuadro respiratorio, cianótico y disneico. Los propietarios deciden la eutanasia. El paciente luego es sometido a necropsia por autorización de los propietarios.

## Necropsia

Al incidir la cavidad torácica se observó un exudado serosanguinolento abundante, la pleura se encontraba aumentada de espesor, se identificó una masa difusa de aproximadamente 4 cm de diámetro que se localiza en la parte central del espacio mediastínico, rodeaba el pericardio, no se pudo determinar la silueta cardiaca, la masa se extendía desde el lóbulo craneal hasta la parte distal del lóbulo accesorio, sin adherirse al parénquima pulmonar, color grisáceo, firme y nodular (Figura 3). En la cavidad abdominal se presentaba linfadenomegalia de cadena nodular mesentérica (Figura 4).

### Figura 3.

Masa mediastínica adherida a tejido cardiovascular, nodular, de color grisáceo, que se extiende desde el lóbulo craneal hasta el distal.



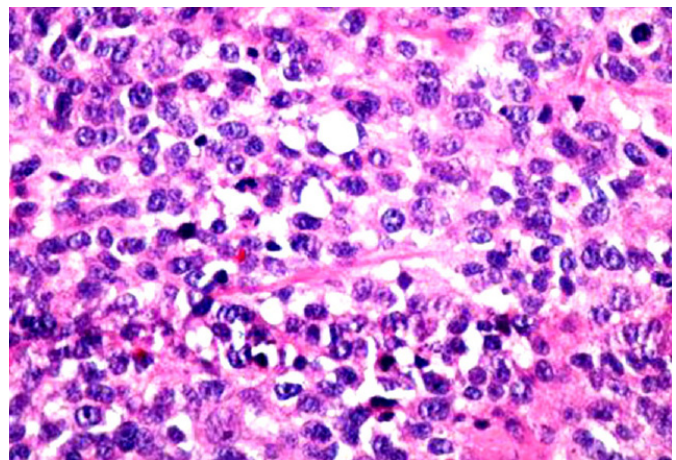
## Histopatología

Los cortes muestran una neoplasia maligna extensa, con áreas de necrosis geográfica y numerosas figuras mitóticas a expensas de células relativamente pequeñas, ovals con núcleo vesiculoso y nucléolo visible, que no forman una estructura en especial. La imagen histológica sin inmunohistoquímica sugiere un proceso linfoproliferativo de alto grado. Compatible con linfoma del mediastino (figura 5).

### Figura 4. Cadena nodular mesentérica, linfadenomegalia



### Figura 5. . Microfotografía de neoplasia mediastínica identificada como Linfoma





## ■ Discusión

El linfoma (LSA) es un tumor maligno de origen linfoproliferativo (Suntz M, 2010); es considerado una de las formas menos corrientes (30 %) de las neoplasias relacionadas con la infección ViLeF (Helfer-Hungerbuehler AK, 2010; Morris & Dobson, 2001; Polani S, 2010). Esta forma neoplásica afecta principalmente a felinos jóvenes, lo cual fue corroborado en el presente caso (felino 3 años), donde la tasa de virulencia provoca que se formen factores mieloides que estimulan la formación del tumor (Polani S, 2010).

El LSA mediastínico surge en el área del timo y finalmente origina un derrame pleural maligno; la cuenta de células en el líquido suele exceder las 8000/ $\mu$ L, lo cual se presentó en este caso con un valor de 48000/ $\mu$ L, que corresponde a linfocitos inmaduros (Morris & Dobson, 2001; Polani S, 2010).

Dentro de un estudio realizado en 625 gatos con leucemia, se encontró que 323 presentaron linfoma mediastínico o tímico, 180 gatos con linfoma alimentario y 122 con linfoma multicéntrico (Polani S, 2010), lo cual contradice el 30 % que describen otros autores. Esto implica que es la neoplasia linfocítica derivada de la infección por leucemia más frecuentemente encontrada; también se sabe que el linfoma representa el 50-90 % de los tumores hematopoyéticos, con una incidencia de 200, en 100 mil gatos (Nelson & Couto, 2007).

El signo clínico más común LSA mediastínico es la presencia de disnea aguda, secundaria a la efusión pleural (Lingard AE, 2009); puede estar acompañada de vómito, regurgitación, disfagia, tos, anorexia, pérdida de peso, linfadenopatía y la sialorrea, descrito en los anamnesis del paciente del presente reporte.

En la leucemia aguda de cualquier tipo, la médula está llena de células blasto y no hay hemopoyesis normal; los signos clínicos de la leucemia se relacionan con la pérdida de células hemapoyéticas normales, anemia, lo cual no se presentó, pero se presentaron claramente leucocitosis y neutrofilia y trombocitopenia (Suntz M, 2010).

La tasa de supervivencia de un felino con LSA es de menos del 20 %, y alcanza solo las 4 a 6 semanas de vida después del diagnóstico. La principal causa es el origen de la neoplasia, principalmente la infección con el ViLeF que causa otros procesos linfomatosos no asociados a la neoplasia inicial (August, 2008; Ettinger & Feldman, 2007; Nelson & Couto, 2007).

Los pacientes con presencia de linfoma mediastínico han sido tratados con éxito aumentando las tasas de supervivencia hasta un 60 % más con el uso de protocolos quimioterapéuticos, dentro de los cuales se ha usado con relativa eficiencia el interferon  $\alpha$  a dosis 1 UI/kg cada 24 horas durante 2 semanas o más, y se ha encontrado disminución de los signos clínicos y mejorando las expectativas de vida hasta 2 años más (Helfer-Hungerbuehler AK, 2010; Nelson & Couto, 2007; Suntz M, 2010). En este reporte solo se alcanzó a llevar al paciente a 150 días de supervivencia, con respecto a los 30 días que describen algunos autores. En el tratamiento también se han utilizados AZT (zidovudina) como antiviral, con buenos resultados (supervivencias de 40 %); además, otros quimioterapéuticos como vincristina, arabinosido de citosina (Polani S, 2010).

La baja tasa de supervivencia LSA mediastínico hace necesaria la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para ofrecer un aumento en las expectativas de vida en los pacientes felinos. Este artículo describe un incremento de 120 días, con el uso del interferon  $\alpha$ , más de los 30 días ya descritos (Nelson & Couto, 2007).

## ■ Referencias

- August, J. (2008). *Consultas en medicina interna felina* (Vol. primera). Buenos Aires: Interamericana.
- Ettinger, S., & Feldman, E. (2007). *Tratado de medicina interna veterinaria* (Vol.6). Madrid: Elsevier.
- Greene, C. (2012). *Infectious diseases of the dog and cat* (Vol. 3). Missouri: Elsevier.
- Helfer-Hungerbuehler AK, C. V. (2010). Dominance of highly divergent feline leukemia virus A progeny variants in a cat with recurrent viremia and fatal lymphoma. *Retrovirology*, 19, 7–14.
- Kenedy, J. (2000). *Pathology Domestic Animals* (Vol. quinta). oxford: M Grant Maxie.
- Lenard ZM, Z. R. (2005). Evaluation of lymphoma in a cat using  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. *Vet Radiol Ultrasound*, 46(6), 533–535.
- Lingard AE, B. K. (2009). Feline intestinal T-cell lymphoma: assessment of morphologic and kinetic features in 30 cases. *J Feline Med Surg*, 11(8), 692–700.
- Morris, J., & Dobson, J. (2001). *Small Oncology* (Vol. 1). Oxford: Blackwell.
- Nelson, R., & Couto, G. (2007). *Medicina interna de animales pequeños*. (Vol. 1) buenos aires: interamericana.
- Polani S, R. A. (2010). Evolutionary dynamics of endogenous feline leukemia virus proliferation among species of the domestic cat lineage. *Virology*, 405(2), 397–407.
- Suntz M, F. K. (2010). High prevalence of non-productive FeLV infection in necropsied cats and significant association with pathological findings. *Vet Immunol Immunopathol*, 136(1-2), 71–80.
- VAL, D., & McEwen, G. (2001). *Small Animal Clinical Oncology* (Vol. 3). Filadelfia: SANDERS.