



**Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza**



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Linfoma Intestinal: un estudio comparativo entre perros y gatos

Intestinal Lymphoma: a comparative study between dogs and cats

Autor/es

Eva Perales Navarro

Director/es

M^a del Carmen Aceña Fabián
Olalla Sánchez Gómez

Facultad de Veterinaria

2018

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN AL LINFOMA INTESTINAL FELINO Y CANINO	4
OBJETIVOS Y METODOLOGÍA	4
LINFOMA INTESTINAL FELINO Y CANINO	5
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	5
CLASIFICACIÓN Y PREVALENCIA	5
ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	9
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	11
SIGNOS CLÍNICOS	12
DIAGNOSTICO DEL LINFOMA INTESTINAL.....	12
ESTADIAJE DEL LINFOMA INTESTINAL.....	22
TRATAMIENTO DEL LINFOMA INTESTINAL.....	22
Tratamiento quirúrgico	22
Tratamiento quimioterápico	22
Radiación	25
Soporte nutricional:.....	25
Manejo del dolor:.....	26
PRONÓSTICO:	27
CASOS CLÍNICOS SOBRE EL LINFOMA INTESTINAL.....	28
CONCLUSIONES.....	30
VALORACIÓN PERSONAL.....	31
BIBLIOGRAFÍA	32

RESUMEN

Título: Linfoma intestinal: un estudio comparativo entre perros y gatos

La elección del trabajo de fin de grado se ha basado en una observación. Cada día, los animales tienen una mayor esperanza de vida y por esto surgen nuevas patologías. Una de estas son los tumores y debido a ello, es necesario saber más sobre ellos y aplicar las últimas técnicas de diagnóstico y tratamiento. El linfoma es una neoplasia maligna cuyo origen se encuentra en el tejido linfoide. Tiene varias presentaciones, siendo la forma multicéntrica la más frecuente en perros adultos y la mediastínica la más frecuente en gatos jóvenes. Tenemos otras menos frecuentes como la cutánea (en perros), las formas extranodales (en gatos) y finalmente la digestiva. Este trabajo se centrará en esta última. En perros, los linfomas intestinales representan aproximadamente el 10% de los tumores gastrointestinales malignos y afectan a perros más jóvenes, con una edad media de 7-9 años siendo el más común el de linfocitos B de intermedio/alto grado. En cambio, en los gatos el linfoma intestinal es el tipo de tumor más frecuente del intestino delgado, y se presenta en gatos adultos con una media de edad de 11 años siendo el más común el linfoma de linfocitos T de bajo grado. Este TFG se centrará en sus aspectos epidemiológicos, la etiología, la sintomatología, el diagnóstico, los factores de riesgo, el tratamiento y finalmente el pronóstico, tanto en el perro como en el gato. Además, se incluyen varios casos clínicos.

Abstract

Tittle: Intestinal Lymphoma: a comparative study between dogs and cats

The choice of my final thesis has been based on an observation. Every day, animals have a longer life expectancy and new pathologies arise. One of these are tumors and it is necessary to know more about them and apply the newest diagnostic and treatment techniques. Lymphoma is a malignant neoplasm whose origin is found in lymphoid tissue. It has several presentations, the multicentric form is the most frequent in adult dogs and the mediastinal one the most frequent in young cats. We have other less frequent such as cutaneous (in dogs), extranodal (in cats) and finally digestive forms. This work will focus on the digestive form. In dogs, intestinal lymphomas account for approximately 10% of malignant gastrointestinal tumors and affect younger dogs, with a mean age of 7-9 years, the most common being intermediate / high grade B lymphocytes. In contrast, in cats, intestinal lymphoma is the most common type of small bowel tumor and occurs in adult cats with a mean age of 11 years, the most common being low-grade T-cell lymphoma. This final thesis focuses on the epidemiological aspects, etiology, symptoms, diagnosis, risk factors, treatment and finally the prognosis, both in the dog and in the cat. In addition, some clinical cases are included.

INTRODUCCIÓN AL LINFOMA INTESTINAL FELINO Y CANINO

Las neoplasias intestinales son poco frecuentes en el gato, representando menos del 10% de todos los tumores en esta especie. Sin embargo, tienen una gran importancia en la gastroenterología felina debido a que su sintomatología es parecida a la de otras enfermedades digestivas de origen no neoplásico (1). La mayoría de los tumores intestinales tienen su origen en el intestino delgado, siendo el linfoma el tumor más frecuente (55%) seguido del carcinoma (32%) y del mastocitoma (4%).

Por otro lado, en los perros, a pesar de que el linfoma alimentario es el segundo tipo de linfoma más común, solo constituye un 5-7% de todos los linfomas caninos. Se trata de un linfoma agresivo, que generalmente se asocia con un pronóstico pobre (8,11). Como en el gato la mayoría de los tumores intestinales caninos se encuentran en el intestino delgado.

OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

Objetivos

Los objetivos son profundizar en el conocimiento del linfoma y más concretamente, en su forma digestiva. Nos detendremos a explicar las causas, la epidemiología, los métodos de diagnóstico empleados, el tratamiento y el pronóstico en perros y gatos.

Metodología

Para alcanzar estos objetivos se realizará una revisión bibliográfica de los últimos 10-15 años, basada en la consulta de libros, revistas científicas y artículos. Se consultarán bases de datos científicas como PubMed. Las palabras claves de la búsqueda serán: intestinal lymphoma, digestive tumors, small animals and clinical oncology. Además, se revisarán casos clínicos del Hospital con el fin de aportar un enfoque práctico/clínico sobre el linfoma intestinal.

LINFOMA INTESTINAL FELINO Y CANINO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los pacientes con linfoma intestinal felino suelen tener una edad media entre 10-13 años (3). La incidencia de este tipo de neoplasia ha ido aumentando desde hace 2 décadas debido a que hay una mayor vida media en los animales (4). Por otro lado, el linfoma digestivo canino, aunque el rango de edad es muy variable, la mayoría de los casos se encuentran alrededor de los 9-10 años, pero hay casos de linfoma intestinal en perros jóvenes (9,11).

El linfoma intestinal es la forma anatómica más común de linfoma en los gatos y comprende un grupo de enfermedades centradas en el tracto gastrointestinal junto con variables extraintestinales (2). Los gatos machos y los de raza Siamés suelen estar más predisponentes al desarrollo del linfoma (1). En cambio, si bien diversas neoplasias gastrointestinales son claramente más frecuentes en perros machos que en hembras, no está clara esta predisposición sexual en el linfoma digestivo (9).

El linfoma intestinal felino puede tener presentación focal o difusa (infiltrado neoplásico transmural sin afectar a la luz), además puede ser de fenotipo T o B (1). En los perros el linfoma digestivo también puede presentarse en forma de masa aislada, varias masas, o bien de forma difusa en el tracto gastrointestinal, en cualquier localización de éste (9) aunque es más común en el intestino delgado que en el grueso (8).

La forma más común de los linfomas en el perro suele ser diseminada y de alto grado de malignidad, o en forma de masas, pero con un engrosamiento generalizado de la pared intestinal y una disminución de la luz intestinal. Se ha observado ulceración en la mucosa en el 50% de los casos de linfoma intestinal. Puede o no aparecer afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos, así como de hígado, bazo o riñón (7,9).

CLASIFICACIÓN Y PREVALENCIA

El linfoma felino y canino puede clasificarse por su localización anatómica, por el grado histológico y por el Inmunofenotipo.

Clasificación Anatómica

La clasificación anatómica comprende la forma mediastínica, multicéntrica, alimentaria/intestinal y las formas extranodales. De estas, el linfoma intestinal es la forma anatómica más frecuente en los gatos (2). Sin embargo, en los perros la forma más común es la

multicéntrica seguida de la forma gastrointestinal (alimentaria), que comprende el 5-7% de los linfomas canino (7,8).

Algunos estudios sugieren que la incidencia del linfoma felino, especialmente el linfoma intestinal, está aumentando (2).

Clasificación histológica e inmunofenotípica en gatos:

Los sistemas de clasificación histológicos que más se utilizan son los de la National Cancer Institute Working Formulation (NCIWF) y la Revised European-American Lymphoma/World Health Organisation (REAL/WHO) (2,3).

El NCIWF clasifica el linfoma en relación con su tasa natural de progresión, reconociendo tres grados histológicos (alto, intermedio y bajo) en función de la frecuencia de las mitosis. El REAL / WHO clasifica el linfoma basado principalmente en el inmunofenotipo y las características morfológicas. Estas clasificaciones son complementarias ya que ninguna considera tanto el grado histológico como el inmunofenotipo (2,3).

A groso modo, existen varios subtipos de linfoma intestinal: linfocítico, linfoblástico, epiteliotrópico y linfoma intestinal de linfocitos grandes granulares. El linfocítico o de células pequeñas se considera de bajo grado, mientras que el linfoblástico es considerado de alto grado (5).

El LABG (Linfoma alimentario de bajo grado) ha sido cada vez más reconocido en los gatos en los últimos 10 años. También es conocido como linfoma intestinal "bien diferenciado", "linfocítico" y "de células pequeñas". Si se utiliza la clasificación NCIWF, la mayoría de los casos de LABG pueden clasificarse más histológicamente como "linfoma linfocítico pequeño" o "de bajo grado". Utilizando la clasificación REAL / WHO, el linfoma felino tipo LABG ha sido nombrado con mayor frecuencia como "linfoma de células T epiteliotrópicas", "linfoma de células T intestinal" o "linfoma de células T asociado a enteropatía"(2,3).

El LACGG (Linfoma alimentario de células grandes granular) es una subclasiación separada de linfoma intestinal reconocida en la clasificación REAL / WHO que puede ser de cualquier grado histológico, pero es más frecuente el de alto grado. Este linfoma deriva de un subgrupo de linfocitos que pueden ser T o natural killer (NK) en origen. Aproximadamente el 90% se origina de las células T. (2,3).

El LAGI/A (Linfoma alimentario de grado intermedio o alto) es conocido como linfoma intestinal "linfoblástico" y "mal diferenciado". Se caracteriza por tener un grado de diferenciación menor y una tasa de replicación celular más alta que el LABG pudiendo ser de grado intermedio,

intermedio alto o simplemente alto y un índice de replicación celular asimismo intermedio o alto. Puede originarse a partir de células linfoides B o T (3,5).

Aunque estos tipos de linfoma comparten signos clínicos como son pérdida de peso, vómitos y diarreas, hay grandes diferencias en la presentación clínica, las técnicas diagnósticas requeridas, el tratamiento y el pronóstico (**Tabla 1**) (2).

Tabla 1 Distintos subtipos de linfomas alimentarios en Gatos			
	Linfoma Intestinal de Intermedio/Alto grado (LAGI/A)	Linfoma Intestinal de bajo grado (LABG)	Linfoma alimentario de células grandes granular (LACGG)
Edad de presentación	12 años	13 años	10 años
FeLV	>70% negativo	>99% negativo	>96% negativo
Palpación Abdominal	Masa intestinal focal, lesiones extraintestinales pueden ser palpables (linfonodo mesentérico, masas renales, hepáticas o en bazo)	Palpación normal o difusa, linfonodo mesentérico agrandado y palpable, masa intestinal en el 20-30% de los casos	Masa intestinal focal, lesiones extraintestinales pueden ser palpables (linfonodo mesentérico, masas hepáticas, esplénicas o renales)
Inmunofenotipo	Células B o T	>90% de células T	>90% de células T
Protocolo quimioterapia recomendado	CHOP	Prednisona y clorambucilo	CHOP
Mayor ruta de administración de quimioterapia	Intravenosa	Oral	Intravenosa
Completa remisión	38-87%	56-96%	5%
Supervivencia media	7-10 meses	19-29 meses	17 días

Desde una perspectiva clínica, el linfoma alimentario de bajo grado y el LACGG pueden ser considerados como separados y el linfoma alimentario de medio grado y el de alto grado pueden considerarse los dos juntos como una tercera entidad porque, aparte del grado histológico, los signos clínicos del linfoma intestinal de medio y alto grado son similares.

En cuanto a la frecuencia de los diferentes tipos, el linfoma de grado bajo constituye el 10-13% de todos los linfomas felinos, pero puede ser más común en la ubicación alimentaria. LABG

comprendió 37-75% de todos los casos de linfoma alimentario. LACGG es el subtipo menos común de linfoma alimentario, que comprende 6-7% (2).

Clasificación histológica en perros:

Histológicamente los linfomas en general se clasifican igual que en los gatos, en alto, intermedio o bajo grado. La mayoría de los casos son linfomas de grado intermedio o alto, con un índice mitótico alto, progresión rápida y más comúnmente de células tipo B (7,8). Este tipo de linfomas, especialmente los de alto grado se caracterizan por tener una progresión rápida que lleva a la muerte del paciente, si no se instaura en breve una terapia efectiva. Generalmente responden bastante rápido a la quimioterapia y se alcanza el estado de remisión frecuentemente.

En la siguiente tabla se presentan las diferencias entre linfomas de grado intermedio-alto y linfomas de grado bajo (Tabla 7) (8).

Tabla 7: Características diferenciales entre linfomas de grado intermedio-alto y linfomas de bajo grado		
Grado	Intermedio/Alto	Bajo
Frecuencia	Más frecuente (71%)	Menos frecuente (29%)
Fenotipo más común	B, T (menor proporción)	T
Índice mitótico	Alto	Bajo
Diferenciación celular	Indiferenciados	Bien diferenciados
Progresión	Rápida	Lenta
Tipo de tratamiento	Agresivo	Menos agresivo
Respuesta a la quimioterapia	Rápida	Lenta

Por otro lado, los linfomas de bajo grado son menos comunes y tienen un índice mitótico más bajo y son más frecuentemente de células T (7,8).

Clasificación inmunofenotípica en los perros:

Los linfomas caninos se dividen en linfomas de células B o T. En general, esta clasificación está asociada a diferente pronóstico y respuesta al tratamiento (8).

Con respecto al inmunofenotipo, se han descrito asociaciones raciales con un tipo u otro, de manera que mientras Cocker Spaniel y Doberman tienden a desarrollar linfoma de células B y el Bóxer de células T, el Golden Retriever tiene igual predisposición a padecer linfoma de células B o T.

Según la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) podemos encontrar tres tipos de linfoma alimentario canino:

- Linfoma B del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT): se trata de un linfoma de bajo grado que surge a partir del tejido linfoide asociado a mucosas y suele darse junto con un proceso inflamatorio subyacente. Se acompaña de lesiones linfoepiteliales y folículos linfoides reactivos, y puede evolucionar a linfoma de alto grado.
- Linfoma de células granulares: es un desorden linfoproliferativo granular de células grandes, se trata de un linfoma de células T o NK (natural killer) con grandes gránulos azurófilos en su citoplasma. Es un linfoma muy raro (es más frecuente en el gato) pero si se ha descrito en un perro de raza bóxer (Kurie y col., 2008) (9).
- Linfoma T-intestinal: es el más frecuente, es un linfoma de células pequeñas, difícil de diferenciar de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal, y que frecuentemente se acompaña de ésta. Este tipo de linfoma cursa con acortamiento y fusión de vellosidades intestinales junto con un engrosamiento de la lámina propia o de la zona glandular. Encontraremos un infiltrado importante de linfocitos pequeños en el epitelio de las vellosidades, y una infiltración variable de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

A excepción de la causa vírica en el linfoma intestinal felino, no se conocen causas biológicas o químicas que contribuyan al desarrollo de tumores intestinales en perros y gatos. Pero sí se conocen una serie de factores predisponentes (8,9,11)

➔ Virus de la inmunodeficiencia felina (VIF)

La infección por el virus de la inmunodeficiencia felina aumenta cinco veces el riesgo en comparación con los gatos no infectados. El linfoma asociado a VIF es típicamente extranodal, de alto grado y de fenotipo de células B. El linfoma se diagnosticó en el 21% de los gatos infectados con VIF en un informe y LA (linfoma alimentario) fue la forma anatómica más común (2,4).

➔ Virus de la leucemia felina

El virus de la leucemia felina (FeLV) es un virus directamente oncogénico y supone un riesgo 60 veces mayor de desarrollo de linfoma en comparación con los gatos que son negativos a este virus.

En un estudio los linfomas de los gatos con antígeno positivo de FeLV fueron significativamente más propensos a tener inmunofenotipo de células T que los que surgieron en los gatos con antígeno negativo de FeLV (2).

Los gatos mayores con linfoma intestinal con frecuencia son negativos a FeLV en pruebas serológicas, aunque al realizar PCR o inmunohistoquímica para el antígeno gp70 han demostrado que algunos tumores son positivos a DNA vírico, aunque hayan dado negativo en la serología a FeLV p27 antígeno. En el linfoma intestinal la PCR ha dado más positivos que la inmunohistoquímica (IHC) (4).

Estos resultados sugieren la exposición a FeLV en el desarrollo de linfoma en algunos gatos serológicamente negativos para FeLV, y apoyan la PCR como la más útil de estas pruebas para identificar posibles infecciones ocultas, latentes, deficientes en replicación o del genoma parcial en el tejido (4).

La disminución de la influencia del virus de la leucemia felina en todo el mundo ha dado lugar a un aumento en la prevalencia relativa del linfoma alimentario.

➔ Otros factores

- Exposición ambiental al humo del tabaco (2).
- La inflamación intestinal crónica a menudo se propone como un factor de riesgo para el desarrollo de LA, pero la prueba definitiva ha faltado (2).
- La infección por *Helicobacter pylori* junto con la aparición de linfoma ha sido estudiada en gatos, pero esta asociación no ha sido probada (4).
- Predisposición racial: las razas bóxer, shih tzu, welsh corgi y siberian husky se asocian a un linfoma de células T, y las razas Cocker Spaniel, Doberman Pinscher a uno de células B (8,11).
- Genética: se ha observado una agrupación ocasional de linfomas en perros emparentados (9).
- Herbicidas: se ha documentado un mayor riesgo al desarrollo de linfoma en perros expuestos a herbicidas con respecto a los perros no expuestos (8). En especial con los herbicidas que contienen ácido 2,4-diclorofenoxyacético (9,11).
- Áreas industriales y uso de químicos: se ha asociado la vida en áreas industriales y el uso de químicos por parte de los dueños, con un aumento en el riesgo de desarrollo de linfoma (8,11).
- Polución ambiental y desechos radiactivos: parece que se trata de un indicador de riesgo más que un factor de riesgo (8).

- Factores inmunológicos: se han identificado alteraciones del sistema inmune (como por ejemplo trombocitopenia inmunomediada) que pueden asociarse con un mayor riesgo de desarrollo de linfoma en perros (8)

En el linfoma alimentario se ha observado de manera frecuente que el linfoma intestinal canino estaba acompañado o precedido por una enteritis crónica linfoplasmocitaria (IBD) de carácter grave, lo que sugiere una posible evolución de una a otra enfermedad, que no ha sido demostrada (9).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los signos de presentación del linfoma alimentario felino son comunes a muchas enfermedades gastrointestinales primarias y secundarias. La enteritis linfoplasmocitaria es la forma más frecuente de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y es un importante diagnóstico diferencial para LAGB en particular.

En gatos con lesiones masivas intestinales murales, las neoplasias epiteliales y de mastocitos son los principales diagnósticos diferenciales. Se recomiendan pruebas de diagnóstico para descartar otras enfermedades gastrointestinales primarias y secundarias (2).

En el diagnóstico diferencial siempre deben tenerse en cuenta las patologías inflamatorias, ya que pueden desarrollarse granulomas que pueden ser confundidos con un tumor (1).

En los perros entre estas patologías están los errores dietéticos (ingesta de huesos, hierba, cualquier tipo de comida inadecuada). Las causas dietéticas las podremos descartar con una anamnesis rigurosa. Por otro lado, la insuficiencia renal crónica, el hiperadrenocorticismo o el hipotiroidismo pueden dar lugar a una sintomatología crónica (9).

Podemos incluir en el diagnóstico diferencial las enfermedades producidas por protozoos, cestodos o nematodos, ya que también producen una clínica muy similar al linfoma intestinal. Las descartaremos realizando un coprológico (9).

Otra enfermedad que hay que incluir en los perros es la insuficiencia pancreática exocrina, que debe descartarse en los casos donde se presente diarrea crónica y pérdida de peso. Para descartar dicha enfermedad podemos ver la funcionalidad del páncreas midiendo las TLI (trypsin-like-immunoreactivity) en sangre (9). También hay que descartar la IBD (Inflammatory Bowel Disease).

SIGNOS CLÍNICOS

En los gatos, los signos clínicos son similares entre los diferentes tipos de linfoma intestinal, aunque hay varias diferencias:

LAGB: los signos clínicos más comunes son pérdida de peso ($> 80\%$), vómitos ($> 70\%$), diarrea (60%) y anorexia parcial o completa ($> 50\%$). El apetito puede ser normal o, ocasionalmente, se observa polifagia. con menos frecuencia los signos incluyen letargo y polidipsia. En la mayoría de los casos, los signos clínicos son crónicos (presentes durante > 1 mes) (2,3).

La palpación abdominal suele ser anormal, los bucles intestinales engrosados difusamente se detectan en un tercio a más de la mitad de los gatos afectados. Una masa abdominal es palpable en 20-30% de los casos, atribuible al aumento de los ganglios linfáticos mesentéricos o, raramente, a una masa intestinal focal (2,3).

LAGI/A y LACGG: Los signos clínicos en gatos con LAGI/a y LACGG son similares a los de LAGB, pero tienden a ser más agudos y / o graves. Una diferencia clínica importante, en comparación con LAGB, es la presencia de una masa abdominal palpable en el momento del diagnóstico en la mayoría de los casos de LAGI/A y LACGG. La masa comprende engrosamiento intestinal focal y / o lesiones extraintestinales, como linfadenomegalia mesentérica, hepatomegalia o renomegalia. La invaginación intestinal, la obstrucción intestinal y la perforación intestinal son más comunes en casos de LAGI/A que en LAGB (2,3).

En los perros los signos clínicos más frecuentes con linfoma intestinal varían desde síntomas inespecíficos como anorexia o letargia, hasta signos digestivos más graves que incluyen pérdida de peso, vómitos, diarrea y melena. Cuando se encuentran afectados tramos de intestino grueso puede aparecer también tenesmo y disquecia. En la exploración física es común encontrar engrosamiento de las asas intestinales, linfadenopatías mesentéricas o dolor a la palpación abdominal, o mucosas pálidas (8,9).

Generalmente son síntomas de carácter crónico que responden mal al tratamiento sintomático. Al igual que en los gatos el síntoma más frecuente suele ser el vómito crónico, seguido de la diarrea, anorexia, pérdida de peso y letargia.

DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA INTESTINAL

El diagnóstico se basa en la realización de pruebas laboratoriales y de diagnóstico por imagen (1). Se basa también en el estudio histopatológico de biopsias intestinales. Pero antes de realizar la toma de biopsias debe seguirse un protocolo diagnóstico (9).

Exploración física general: palpación abdominal y palpación rectal. En las mucosas a veces podemos ver palidez, lo que nos indica que hay anemia, o pruebas de insuficiencias orgánicas

importantes como pueden ser ictericia o úlceras urémicas en la mucosa oral. Podemos valorar la condición corporal del animal.

La palpación abdominal es importante, ya que puede revelar organomegalias, engrosamientos de la pared de las asas intestinales o linfadenopatías mesentéricas. Esto se confirmará más tarde usando técnicas de diagnóstico por imagen. En la palpación también podemos ver si el animal tiene dolor (9).

En la exploración física, se debe realizar una exploración detallada de todos los ganglios linfáticos accesibles, incluyendo aquellos que se evalúan mediante palpación rectal (10). Debemos medir siempre el tamaño y anotarlo, desde la primera visita y en cada una de las revisiones que vayamos realizando, porque nos va a servir como método de evaluación de respuesta al tratamiento (8).

Parámetros laboratoriales:

- **Hematología:** Las anomalías hematológicas más comunes en los gatos con LA son la anemia, debido a una enfermedad crónica y/o pérdida de sangre gastrointestinal y neutrofilia (2,4). En los gatos, la anemia suele aparecer entre el 15-70% de los casos (4) y suele ser microcítica (debido a la presencia de sangre oculta en heces). En los perros, se aprecia una anemia en el 37% de los casos y suele ser normocítica, normocrómica y regenerativa.

En LACGG, la leucocitosis neutrofílica marcada suele estar presente, que puede ir acompañada de un cambio de desviación a la izquierda (2). Puede haber leucocitosis con neutrófilos tóxicos secundarios tanto en perros como en gatos. En los perros, la leucocitosis suele darse en el 40% de los casos (8,9,11). La leucocitosis en gatos puede ser también paraneoplásica como resultado de la liberación por parte de las células neoplásicas del factor granulocítico estimulante de colonias o el factor granulocítico-macrófago estimulante de colonias (1).

Los gatos con linfoma de células granulares pueden tener linfocitos grandes granulares circulantes que se pueden identificar en el frotis (1). En los gatos, las alteraciones en el leucograma están presentes en el 40% de los casos (4).

- **Albumina sérica:** Hipoalbuminemia. En la enfermedad intestinal, la hipoalbuminemia ocurre cuando la pérdida de albúmina en la luz a través de una pared intestinal comprometida excede la capacidad del hígado para sintetizar albúmina (2,4).

La hipoalbuminemia es menos común en gatos con LAGB que en otras formas de LA, probablemente porque la integridad de la pared intestinal puede mantenerse hasta el final del proceso de la enfermedad (2).

- **Proteínas plasmáticas:** suele aparecer hipoproteinemia, debida a una enteropatía perdedora de proteínas, con cocientes de albúmina/globulina cercanos a 1. Se trata realmente de una panhipoproteinemia a causa de una enteropatía perdedora de proteínas. Es la alteración bioquímica más frecuente, apareciendo en el 61-80% de los casos (8,9,11).
- **Parámetros hepáticos y renales:** los aumentos en la bilirrubina o las enzimas hepáticas, o azotemia, pueden ocurrir en gatos con AL con afectación hepática o renal (2). Se produce un aumento de la fosfatasa alcalina en el 85% de los casos, y uremia (10-30%) (1,4,8,9,11)
- **Cobalamina sérica:** hasta el 80% de los gatos con LAGB presentan hipocobalaminemia. Este hallazgo no es inesperado ya que la cobalamina se absorbe del íleon, y el íleon y el yeyuno son los lugares más comunes para LAGB (2).
- **Folato sérico:** Los niveles de folato pueden ser bajos, normales o altos en gatos con LAGB. Los niveles bajos de folato sérico se producen con la enfermedad intestinal proximal debido a la absorción reducida de la mucosa. Los altos niveles de folato sérico pueden ocurrir debido a la proliferación de la microflora intestinal que sintetiza el folato. Los niveles séricos de folato fueron bajos en 4% y altos en 37% de los gatos con LGAL en un informe (2).
- **Hipercalcemia:** es muy poco frecuente en linfoma intestinal, aunque en perros suele aparecer más veces que en los gatos (4,8,9). Se caracteriza por anorexia, pérdida de peso, letargia, debilidad muscular, poliuria/polidipsia (8,9).

La radiografía abdominal simple y de contraste:

Es esencial para completar el diagnóstico de un paciente con cáncer (4). Puede evidenciar la presencia de un efecto masa en el abdomen o bien signos de obstrucción parcial o total del intestino (8,9,11). Puede existir ascitis por peritonitis secundaria a perforación neoplásica. Sin embargo, el uso rutinario de la ecografía ha permitido disminuir de forma significativa la realización de radiografías de contraste (1,4).

La radiografía simple puede revelar una masa abdominal aproximadamente en el 40% de los casos. A veces puede ser más difícil de diagnosticar esta masa, debido a que hay otros órganos involucrados, a que puede haber efusión peritoneal u otras lesiones difusas. También puede

detectarse un patrón obstructivo en la radiografía simple, con una incidencia de entre 10-75% (4).

La radiografía de contraste, aunque es menos usada desde que utilizamos la ecografía puede ayudar a encontrar una obstrucción, o un tumor localizado, además hay zonas que debido a la acumulación de gas no se puede ver con contraste, pero si con ultrasonido. El 50% de los gatos con problemas gastrointestinales pueden detectarse haciendo uso de la radiografía de contraste (4).

Ecografía abdominal

La ecografía permite explorar al detalle la pared intestinal, el contenido y el peristaltismo, además de valorar el peritoneo circundante y los linfonodos regionales (1). Debemos señalar que la radiografía simple no permite valorar adecuadamente el grosor de la pared del intestino, dado que es posible confundir un falso engrosamiento de la pared con una pared normal con contenido líquido o moco en la luz intestinal. Por eso debemos realizar una ecografía (8,9,11).

Es más adecuada para valorar esta enfermedad y es importante para orientar el diagnóstico y también para determinar la extensión del proceso, ya que puede revelar la afectación de ganglios mesentéricos y de órganos como el bazo y el hígado (8,9,11). También hay que valorar si hay linfadenopatías regionales y si el linfoma intestinal es focal, multifocal o difuso (9).

Los hallazgos ecográficos típicos de neoplasia intestinal incluyen el engrosamiento de la pared intestinal y pérdida de la estratificación normal. El linfoma a menudo da lugar a engrosamiento difuso de la pared intestinal, hipoeogenicidad, alteración de la motilidad y linfadenopatía regional. A veces, pueden observarse nódulos hipoeogénicas en la pared intestinal (1) . La ecografía permite la exploración de todo el abdomen, de forma que pueden detectarse afectación en otros órganos y/o la presencia de efusión abdominal. También permite la toma de muestras de lesiones intestinales específicas y de linfonódulos para su estudio citológico y/o histopatológico (1).

La ecografía abdominal facilita la evaluación del tracto gastrointestinal mediante la evaluación del grosor de la pared, la estratificación, la motilidad y el contenido luminal. La pared intestinal normal aparece como una imagen de cinco capas, con capas alternas hiper e hipoeoicas que corresponden a la superficie luminal, mucosa, submucosa, muscular y serosa. Los grosores normales de la pared intestinal ecográfica son: duodeno y yeyuno \leq 2,8 mm, íleon \leq 3,2 mm y colon \leq 1.7 mm. El diámetro del nódulo linfático mesentérico es generalmente de \leq 5 mm (2,3). Se han descrito ciertas características ecográficas diferenciales en función del tipo histológico de linfoma en gatos:

- **LAGI/A:** las características ecográficas de LAGI/A incluyen el engrosamiento intestinal transmural con disrupción de las capas normales de la pared, ecogenicidad reducida de la pared, hipomotilidad localizada y linfadenomegalia abdominal. La pérdida de capas de la pared intestinal ocurre debido a la infiltración de la pared intestinal con células neoplásicas o inflamatorias, necrosis, edema y / o hemorragia. El engrosamiento intestinal transmural en LAGI/A suele ser simétrico o concéntrico, en contraste con el tumor de células cebadas intestinales y los adenocarcinomas, en este caso el engrosamiento de la pared intestinal suele ser asimétrico o excéntrico. Ecográficamente, la evidencia de afectación extraintestinal es común en LAGI/A (2,3).
- **LAGB:** En LAGB, el grosor de la pared intestinal es normal o aumentado, con la preservación de las capas de la pared. En un estudio de gatos con LAGB el engrosamiento del intestino delgado, el grosor medio de la pared fue de 4,3 mm. La ampliación de los ganglios linfáticos mesentéricos también fue común. Es importante destacar que las características ecográficas de LAGB no lo distinguen de la EII u otras enteropatías. El engrosamiento de la capa de muscularis propia, que se encontró que estaba significativamente asociada con LAGB y no con EII o intestino delgado normal, puede ayudar en la clasificación de los diferenciales. Debe enfatizarse que el hallazgo de grosor normal de la pared intestinal y ganglios linfáticos mesentéricos normales en la ecografía abdominal no descarta un diagnóstico de LAGB; en pacientes con signos clínicos consistentes, está indicada la biopsia intestinal. Hallazgos menos comunes en el examen ecográfico de gatos con LAGB incluyen una masa intestinal focal o intususcepción. La infiltración difusa del hígado puede estar presente histológicamente pero no es fácilmente identificable por ultrasonografía (2,3).
- **LACGG:** Las características ecográficas de LACGG en gatos no se han descrito en detalle, pero parecen similares a LAGI/A (2).

Es necesario resaltar que, si se sospecha de la existencia de neoplasia intestinal, es imprescindible la valoración del tórax mediante radiografía o TC (1).

Por otra parte, en el estudio ecográfico de los perros y a la valoración del engrosamiento de la pared intestinal los parámetros de normales en el duodeno son: menor o igual a 6mm en perros de raza grande (>30 kg), menor o igual a 5,3 mm en perros de 20-30 kg, y menor o igual a 5,1 mm en perros de menos de 20 kg de peso.

En el linfoma alimentario, los cambios pueden ser difusos o bien puede aparecer como una masa solitaria, hipoeucogénica y con una pérdida de diferenciación de capas. Se considera que el linfoma es la causa neoplásica más común de infiltración difusa de la pared intestinal, con una presentación muy parecida a la que aparece en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. En la ecografía observamos también la aparición de linfadenopatías regionales, con unos ganglios linfáticos redondeados, hipoeucogénicos y aumentados de tamaño (9).

Los hallazgos ecográficos pueden, más que diagnosticar la enfermedad, confirmar si tenemos que realizar un estudio histopatológico mediante la toma de biopsias de las zonas afectadas. Para eso tendremos que utilizar otras técnicas como la endoscopia o la laparotomía exploratoria.

Citología-PAF:

La citología por aspiración con aguja fina permite un diagnóstico preciso en muchos de los casos, por lo que debería ser una técnica rutinaria en los pacientes a los que no se les pueda realizar una laparotomía o laparoscopia. Además, el análisis de cualquier efusión abdominal está siempre indicado.

Es importante recordar que la citología de la pared intestinal engrosada de manera difusa (típica del linfoma alimentario de bajo grado) puede resultar técnicamente difícil y, a veces, inconclusa. Incluso la citología de linfonódulos mesentéricos aumentados no permite percibir la diferenciación entre el linfoma de bajo grado y la hiperplasia linfoide benigna si la muestra está integrada por una población uniforme de pequeños linfocitos. En estos casos, el estudio histopatológico es fundamental para la obtención de un diagnóstico correcto.

En el linfoma de alto grado, la citología a menudo permite el diagnóstico. En el caso específico del linfoma de células grandes granulares la tinción de Giemsa proporciona un diagnóstico más preciso que la histopatología (1).

LAGI/A se diagnostica comúnmente en citología dado que la población neoplásica es bastante diferente de los linfocitos normales presentando características de malignidad y sobrepasando en número la cantidad de células linfoides inmaduras que existe en circunstancias normales o con otras enfermedades en linfonódulos mesentéricos o intestino.

Cuando se sospeche de linfoma intestinal siempre es útil tomar aspirados ecoguiados de las lesiones encontradas. Si es posible se tomarán muestras para citología de masas intestinales y linfonódulos mesentéricos anormales y de cualquier lesión en otros órganos abdominales. Cuando los linfonódulos son bastante grandes es posible a veces incluso tomar biopsias trucut ecoguiadas. Por otro lado, si las lesiones intestinales observadas son solamente engrosamiento

moderado de la pared intestinal será poco probable poder obtener muestras representativas (3).

Es recomendable mirar las citologías de las lesiones al mismo tiempo que se realiza el ultrasonido abdominal, lo cual permite juzgar la calidad de las muestras tomadas, tomando más si fuera necesario, y también permite ver rápidamente si hay un diagnóstico claro de linfoma. Si este es el caso, entonces también se toman aspirados de hígado y bazo para tener un estadiaje completo de la enfermedad (3).

Es interesante saber que una apariencia ultrasonográfica normal de estos órganos no descarta la infiltración neoplásica. Si se ha demostrado la presencia de linfoma, imágenes torácicas con radiografía o TAC se suelen utilizar para tener un estadiaje completo (3).

Técnicas moleculares: pueden usarse para establecer un diagnóstico de linfoma, o para caracterizar el tumor después de que el diagnóstico inicial ha sido realizado. Hay que resaltar que con este tipo de técnicas se determina el inmunofenotipo. Además de ofrecer un valor diagnóstico, estas técnicas tienen valor pronóstico (8).

El inmunofenotipado ayuda en la diferenciación de LAGB de EII. Se usa para determinar el tipo de células de las que proviene el linfoma (10,11). Una población linfocítica monomórfica respalda el diagnóstico de linfoma, mientras que una población linfocítica mixta admite un diagnóstico de inflamación. Es importante destacar que LAGB no puede ser diagnosticado sobre la base del fenotipo de células T solo, ya que la expansión de las poblaciones de células T en el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal puede ocurrir en la enfermedad intestinal inflamatoria en los gatos.

Para la determinación del inmunofenotipo se utilizan anticuerpos frente a los marcadores de superficie de los linfocitos y se aplican sobre secciones de tejido (inmunohistoquímica), muestras de citología (inmunocitoquímica) o células individuales que se encuentran en medio líquido (citometría de flujo) (10,11)

El inmunofenotipo de un linfocito se identifica mediante la expresión de unas moléculas de superficie específicas para las células B, y otras para las células T

- Citometría de flujo y PARR

Cuando el diagnóstico de linfoma alimentario es definitivo en citología, técnicas como la citometría de flujo y la **PARR** (PCR que detecta la clonalidad del reorganizador del receptor linfoide de antígeno) permiten confirmar el diagnóstico al demostrar que la población considerada neoplásica está formada solamente por linfocitos tipo T o tipo B (en vez de una mezcla de los dos que es típico de enfermedades inflamatorias) (3,10,11), En el caso

de la PARR esta técnica no solo permite saber qué tipo linfocitos conforman la población neoplásica sino que es la única técnica que realmente confirma la clonalidad de estas células que es la marca definitiva del cáncer.

La PARR también es útil en aquellos casos (especialmente el LABG) en que aun teniendo biopsia e inmunohistoquímica diferenciar entre LABG Y EII es todavía difícil. La sensibilidad de la PARR para detectar linfoma de células T en gatos es de un 78-90% (3).

En gatos, el linfoma intestinal se pensaba que era predominante de células B, cuyo origen estaba en las placas de Peyer y en centros germinales, sin embargo, algunos estudios sugieren que la incidencia de linfoma de células T es igual o más alta que el linfoma de células B. No hay una asociación clara entre la presencia de antígenos de FeLV en el tejido y la clonalidad (células B frente a células T) (4).

La **citometría de flujo** tiene como objetivo ayudar en la clasificación de los linfomas, identificando la estirpe celular implicada. Su utilidad en el diagnóstico es más limitada que la PARR, ya que se necesita que la mayoría de las células sean neoplásicas y siempre debe correlacionarse con estudios citológicos o de biopsia. Es muy fácil de realizar y tienen pocos efectos adversos en la obtención de la muestra. El inconveniente más importante son las consideraciones de transporte de la muestra y el alto coste de esta (10,11).

- La inmunohistoquímica

Puede ser de gran ayuda para diferenciar LABG de EII ya que en esta última el componente de células linfoides debería ser una mezcla de linfocitos B y T mientras que en LABG la población neoplásica es T en aproximadamente el 90% de los casos (3).

Toma de muestras:

A menudo es requerido para diferenciar el LAGB de la EII o para cualquier caso en que la citología no hay sido diagnóstica. En estos casos para llegar a un diagnóstico definitivo vamos a tener que realizar biopsias endoscópicas o biopsias de grosor completo mediante laparotomía exploratoria (**Tabla 2**) para así poder demostrar la existencia de los cambios típicos que crea la infiltración del LAGB en la estructura del intestino o de los linfonodos mesentéricos (3,15).

El LABG es típicamente difuso. En el 90% de los casos hay afectación de yeyuno e íleon, de duodeno en el 70% y gástrico en el 7-40%. Esto implica que cuando se realicen biopsias por medio de endoscopia se necesitaran tomar muestras de duodeno e íleon realizando gastro-duodenoscopia e íleo-colonoscopia (3,15).

Cuando se realice laparotomía idealmente se debería tomar muestras de duodeno descendente, yeyuno e íleon. Aunque las biopsias endoscópicas pueden ser bastante útiles requieren un cierto grado de experiencia del clínico que asegure la obtención de biopsias de calidad apropiada y del patólogo para discernir de forma assertiva si el patrón de infiltración de la población linfoide observada es el de EII o de LAGB, lo cual puede ser difícil incluso para patólogos experimentados (3,15).

Tabla 2	Comparación de biopsias intestinales de espesor total con espesor parcial para el diagnóstico de LAGB		
	Biopsia de espesor completo		Biopsia de espesor parcial
	Laparotomía	Laparoscopia	Endoscopia
Capas de pared intestinal muestreadas	Mucosa, submucosa, muscularis y serosa		Mucosa y submucosa
Evaluación de otros órganos	Inspección visual de la superficie serosa del tracto gastrointestinal e inspección/biopsia de otros órganos abdominales		Evaluación visual de la superficie de la mucosa del tracto gastrointestinal
Grado de invasión	El más alto, hospitalizaciones más prolongadas	Intermedio	El más bajo, hospitalizaciones más cortas.
Regiones gastrointestinales accedidas	Todas	Todas, pero de forma rutinaria solo tomamos biopsia del yeyuno	Estómago, duodeno, colon e íleon. El yeyuno no es accesible.
Requisitos para empezar la quimioterapia	Retraso (de 7 días) debido al riesgo de dehiscencia intestinal durante la cicatrización postoperatoria de la herida		Ninguno
Habilidad del operador	Ninguna	Alta	Se requiere entrenamiento avanzado para acceder de forma correcta al duodeno y al íleon para obtener así biopsias de buena calidad. El diagnóstico puede no ser posible si las biopsias no son óptimas.
Habilidad e interpretación del patólogo	Las biopsias de espesor total tienen más probabilidades de estar orientadas en el plano correcto que las endoscópicas, lo que facilita la interpretación.		Se requiere un mayor nivel de experiencia

Endoscopia:

La endoscopia es el método de elección para la exploración del duodeno, el colon y el íleon distal, estando indicada siempre que se sospeche de neoplasia intestinal, independientemente de las imágenes radiológicas. Se ha de tener en cuenta que la endoscopia tiene limitaciones, ya que no proporciona información relacionada con otras áreas del tracto intestinal ni de los linfonodos regionales u otros órganos, por lo que no está indicada para la obtención del estadio clínico. Permite la toma de biopsias de las áreas examinadas, pero dichas muestras no profundizan en la pared intestinal, siendo siempre muestras superficiales de la mucosa; lo que puede dificultar el diagnóstico de lesiones benignas y no permite emitir el grado de infiltración celular. Además, la endoscopia no permite la toma de muestras de las porciones distales del yeyuno, que es una de las zonas predispuestas al desarrollo de linfoma. Los gatos con signos graves toleran mejor la endoscopia. En el caso de tomar biopsias endoscópicas, son necesarias al menos 4 muestras de cada zona alterada (1).

La endoscopia digestiva nos permite ver la mucosa intestinal, de forma que se pueden elegir los sitios en los que tomar las biopsias, así como tomar múltiples biopsias de diferentes localizaciones, incrementando la detección de enfermedades con una distribución multifocal. Aunque esta técnica requiere que el veterinario que la realiza tenga experiencia (9).

El aspecto endoscópico de las lesiones en un linfoma digestivo puede ser en forma de masa o, más frecuentemente, de forma difusa, afectando a grandes porciones del intestino delgado, con la apariencia de una mucosa más o menos irregular, incluso de aspecto adoquinado, que puede recordar a las lesiones presentes en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal en muchos casos (9).

Laparoscopia-Laparotomía:

En el linfoma intestinal, se recomienda obtener muestras mediante laparotomía o laparoscopia para poder biopsiar el intestino en su totalidad; la laparoscopia puede ser preferible a la laparotomía ya que la morbilidad es menor. En los gatos con signos graves se requiere tomar 1 muestra de cada zona. Para aumentar la posibilidad de diferenciar la EII del linfoma de bajo grado es necesaria la toma de varias muestras, especialmente, de íleon y duodeno y durante la endoscopia. Es importante recordar que en un 90% de los casos, el linfoma de bajo grado afecta al íleon y/o al yeyuno, siendo el estómago y el duodeno presentaciones menos frecuentes (1). Es una técnica más invasiva que la endoscopia y, además, nos permite una visión mayor del abdomen del animal (9).

ESTADIAJE DEL LINFOMA INTESTINAL

Su conocimiento nos va a permitir planear una estrategia terapéutica con criterio clínico y poder establecer el pronóstico del paciente al permitirnos hacer comparaciones más acertadas entre casos individuales. A continuación (**Tabla 3**) se muestra la clasificación de la WHO (8,13,14).

Tabla 3: Estadaje del linfoma	
ESTADIO	FORMA
I	Un solo tumor linfoide excluye médula ósea
II	Múltiples linfonodos en un área regional
III	Linfadenopatía generalizada
IV	I, II, III con compromiso hepático y/o esplénico
V	I, II, III, IV con compromiso de otros órganos
Subestadio a	Sin signos clínicos sistémicos
Subestadio b	Con signos clínicos sistémicos

TRATAMIENTO DEL LINFOMA INTESTINAL

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el tratamiento de elección de los tumores intestinales malignos de origen no hematopoyético, por lo tanto, no es el tratamiento de elección en el linfoma alimentario. La cirugía sólo está indicada si hay obstrucción intestinal (1,14). En los casos donde hay enfermedad difusa, se recomienda el uso de quimioterapia, aunque el pronóstico siga siendo reservado (8). El linfoma alimentario focal en el perro es raro, pero si el tumor está localizado y puede ser extirpado quirúrgicamente, los resultados, con o sin quimioterapia, pueden ser alentadores

Tiene que ser una cirugía con márgenes (al menos 5-8 cm de margen tanto en intestino delgado como en grueso). Desafortunadamente, no siempre es posible obtener estos márgenes en el colon y el recto, debido a la tensión del tejido de anastomosis o al riesgo de incontinencia fecal (1).

Tratamiento quimioterápico

En perros cuando el linfoma intestinal es focal puede ser tratado efectivamente con resección quirúrgica combinada con quimioterapia. No se ha descrito un protocolo específico de quimioterapia para el tratamiento del linfoma alimentario, pero parece que la combinación de quimioterápicos agresivos como los protocolos CHOP o Madison-Wisconsin (vincristina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona) generan los mejores resultados.

Además, debemos de evitar drogas de acción rápida pues los perros con linfoma digestivo tienen un riesgo muy elevado de perforación intestinal (8).

Los resultados de la quimioterapia en perros con linfoma intestinal de alto grado han sido bastante insatisfactorios, aunque a veces se han descrito periodos de remisión más duraderos con protocolos tipo CHOP que incluyen doxorrubicina. El manejo del tratamiento en estos pacientes se ve dificultado muchas veces por el solapamiento de los síntomas gastrointestinales causados por la enfermedad y los asociados a la quimioterapia que tienen una mayor prevalencia en estos animales con un tracto digestivo previamente dañado por el linfoma (7).

El mayor problema con linfomas de alto grado es que también pueden desarrollar resistencia relativamente fácil dado el alto potencial de desarrollo de mutaciones que favorezcan la supervivencia de células con alto índice mitótico, por eso es indicado instaurar protocolos quimioterápicos que incluyan varias drogas con diferentes mecanismos de acción.

En perros con este tipo de linfoma, aunque protocolos de corta inducción seguidos por un protocolo de mantenimiento pueden ser efectivos, a veces el periodo de remisión es más duradero con protocolos más agresivos y con mayor duración de la inducción (como el Madison-Wisconsin) (7,8).

En perros, los linfomas de bajo grado de células T no van a responder a la quimioterapia rápidamente ni con protocolos más agresivos. A veces, lleva varias semanas alcanzar el estado de remisión o a veces nunca se alcanza completamente, aunque, por otro lado, perros con este tipo de linfoma tienen progresión lenta y pueden tener un tiempo de supervivencia largo con protocolos quimioterápicos no agresivos (como el COAP) (7,8).

En los gatos el linfoma intestinal responde bien a la quimioterapia sistémica (1). El tratamiento dependerá del grado del linfoma intestinal:

➔ Tratamiento del Linfoma alimentario de bajo grado

La mayoría de los gatos con LABG responden al tratamiento oral con antiinflamatorios esteroideos y agentes alquilantes orales. El clorambucilo es bastante bien tolerado con una prevalencia baja de efectos adversos. Comúnmente se usa el régimen oral a una dosis de 0.2 mg/kg/24 h o 20 mg/m² cada dos semanas, con este régimen monitorizamos hemograma cada 2 meses y bioquímica cada 4-6 meses dependiendo del caso (3,15). También podemos administrar prednisona (1mg/kg/24h) (1). Hay que tener en cuenta que al ser un linfoma de bajo grado la respuesta va a ser lenta y lo que vamos a ver será una mejora paulatina en los signos clínicos cuya resolución completa a veces puede tardar varios meses (2).

Se puede reevaluar la respuesta clínica cada 3 meses, mayoritariamente basándose en la mejora de signos clínicos y evaluación ecográfica para aquellos casos en los que había lesiones evidentes en intestino, linfonódulos u otros órganos en el momento del diagnóstico. Si a los 6 meses no ha habido una resolución completa se puede intentar alcanzar una remisión completa usando otros agentes alquilantes (3).

Lo mismo se puede hacer si después de alcanzar una remisión completa el paciente vuelve a desarrollar signos clínicos por recurrencia. La ciclofosfamida o la lomustina se han utilizado con éxito como agentes de rescate (1,3). Las tasas de remisión completa descrita están entre el 56-70% tiempos de supervivencia de 26-29 meses para casos con remisión completa y de 14 meses para casos con remisión parcial (3,15).

→ Tratamiento del linfoma alimentario de grado intermedio/alto y del tipo granular

En general para este grupo de linfoma intestinal felino el tratamiento quimioterápico estándar consiste en protocolos que contengan agentes múltiples citotóxicos ya sea del tipo **COP** (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o **CHOP** (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona). Hay que tener en cuenta que en aquellos casos que presenten al diagnóstico intususcepciones u obstrucciones intestinales la cirugía va a ser requerida antes de iniciar el tratamiento médico. Es difícil establecer el tiempo exacto de remisión y supervivencia para este grupo ya que la mayoría de las publicaciones existentes con protocolos COP o CHOP incluyen pacientes con diferentes formas anatómicas de linfoma y diferentes tipos de linfoma alimentario. En general, se asume una tasa de respuesta del 30-40% y un tiempo de supervivencia media de 7-10 meses con estos protocolos para aquellos casos que alcanzan una respuesta completa. La inclusión de asparaginasa en el protocolo elegido parece que puede tener beneficio en el tiempo de supervivencia media. Cuando no se consigue remisión completa o el paciente recae, si se inició el tratamiento con COP entonces se recomienda usar como rescate CHOP o el protocolo Wisconsin-Madison. Otros protocolos de rescate son lomustina como agente único, **DMAC** (dexametasona, actinomicina, arabinosido de citosina y meltafalan) y **LOPP** (lomustina, vincristina, procarbaciina y prednisona) con tasas de respuesta de 40-50% y cortos periodos de remisión (3,15).

En general para el linfoma de tipo granular se ha descrito el tratamiento con los mismos protocolos que para LAGI/A. los escasos estudios existentes describen una tasa de respuesta del 30% y periodos de supervivencia media bajos (45 días) (3,15).

Radiación

En los últimos años se ha descubierto que el linfoma es muy sensible a la radioterapia. Actualmente la indicación más común es el tratamiento de perros con linfoma localizado en una región anatómica en combinación con quimioterapia sistémica (7,11)

La radioterapia se presenta como una opción más de tratamiento para el linfoma alimentario felino, especialmente para gatos con LAGI/A que tienen supervivencia más corta que LAGB. Este tipo de tratamiento está limitado en medicina veterinaria; se debe en parte a su localización (los tumores del intestino delgado son típicamente móviles y es difícil conseguir un posicionamiento exacto para el tratamiento) y en parte a la baja tolerancia del intestino a la radioterapia (la dosis necesaria para controlar el tumor a menudo no es tolerada por los tejidos circundantes) (1,3).

Los estudios son escasos y con pocos pacientes, pero han demostrado que pueden beneficiar al paciente felino cuando no hay respuesta a la quimioterapia (tiempo de supervivencia medio 355 días) o también cuando la radiación se realiza en pacientes con remisión completa con el propósito de consolidar la respuesta (supervivencia >266 a 1332 días) (3,15).

Otro posible escenario es el uso de radiación en situaciones terminales, para tratar linfoma resistente a quimioterapia. La radiación normalmente produce por sí sola remisiones cortas, pero el paciente puede beneficiarse a corto plazo. También hay que recordar que la radiación de cuerpo entero puede presentar toxicidad hematológica posterior debido a la radiación recibida por la médula ósea (7,11).

Soporte nutricional:

Es necesario un manejo nutricional apropiado en los pacientes oncológicos. Para ello debemos realizar una evaluación nutricional basándonos en el estado corporal del y valorando el modo y el tipo de alimentación que recibe. Estos aspectos deben tenerse en cuenta durante el tratamiento para ir adaptando progresivamente la dieta y las recomendaciones nutricionales a la respuesta del paciente al tratamiento (6). A veces hay que incluir estimulantes del apetito como la ciproheptadina o el diazepam a dosis bajas en los gatos (14). La elección de la dieta depende de las necesidades nutricionales del animal y del linfoma intestinal. La principal consideración a la hora de elegir la dieta debe ser la palatabilidad, pero además debe cubrir sus necesidades nutricionales. Si no fuera así, deberá ser complementada para corregir las deficiencias (6). Lo más ideal es que el alimento tenga una elevada concentración energética para asegurar un correcto aporte de energía, especialmente en aquellos gatos con disminución del apetito. Hay que tener en cuenta que en el linfoma intestinal puede producirse un fenómeno de malabsorción en el gato que dará lugar a la malnutrición proteico-calórica generalizada o a carencias específicas en ciertos nutrientes (6)

Tipos de soporte nutricional:

- Alimentación a mano: cuando el apetito de un gato disminuye es natural intentar tentarle ofreciéndole una gran variedad de alimentos palatables. Esto muchas veces es beneficioso, pero en algunos casos pueden provocar la aversión al alimento (6).
- Nutrición asistida: mediante una sonda o por vía parenteral. Tendremos que valorar la funcionalidad del tubo digestivo, la capacidad del gato para tolerar la sonda de alimentación y el riesgo de neumonía por aspiración. Si se contempla la vía parenteral, hay que valorar la posibilidad de acceso a una vía venosa y la tolerancia del gato a la fluidoterapia (6).

Cuando el paciente no quiere comer hay que seguir unos pasos específicos. En la siguiente tabla se muestran una serie de indicaciones a llevar a cabo cuando un gato no quiere ingerir comida (**Tabla 4**) (6):

Tabla 6: Qué hacer cuando un gato no quiere comer

1. No hay que forzar al gato a comer cuando muestra signos de náuseas o malestar, ni cuando deglute, saliva al oler el alimento, vuelve la cabeza o escupe el alimento que se le coloca en la boca
2. Considerar la utilización de antieméticos si hay vómitos
3. Considerar la nutrición asistida como una alternativa posible
4. Considerar el uso de estimulantes del apetito sólo en gatos sin signos de aversión al alimento o que empiecen a sentirse mejor.
5. En los gatos que tienen interés por el alimento: Probar con alimentos nuevos. Hacer que las comidas occasionen el menor estrés posible y fraccionar la ración diaria en varias comidas pequeñas. Las grasas, las proteínas y la humedad son factores de palatabilidad
6. Hay que plantearse la tolerancia a los alimentos ricos en grasas o en proteínas

Manejo del dolor:

El dolor oncológico puede aparecer en gatos con tumores no operables o en lo que reciben tratamiento con quimioterapia, fundamentalmente en las primeras semanas de tratamiento. El uso de la buprenorfina en estos pacientes consigue una analgesia efectiva en la mayoría de los casos. En los que no es suficiente, se considera que la calidad de vida del paciente no es aceptable y debería recomendarse la eutanasia (16).

PRONÓSTICO:

En el linfoma felino de alto grado conlleva un pronóstico reservado; en caso de recibir quimioterapia, la supervivencia media es de 3 meses, con un 18% de los casos con remisión completa (1,14). En los perros también tiene un pronóstico grave. La quimioterapia reduce la mortalidad, pero sólo se aprecian pequeñas diferencias en la supervivencia entre casos tratados y no tratados (8).

En los gatos la supervivencia media aumenta alrededor de 7-10 meses si los protocolos de quimioterapia incluyen doxorrubicina, con un 38-87% de remisión completa. Los linfomas de bajo grado son, por otro lado, menos agresivos, con índices de supervivencia superiores (hasta 2-3 años) e índices mayores de remisión total (56-96%). El linfoma de células grandes granulares tiene un bajo índice de supervivencia (17 días de media), con un índice de remisión <5% (1).

En los perros con protocolos tipo CHOP la respuesta completa se describe en el 56% de los casos. El periodo libre de enfermedad es corto, sobre unos 77 días y los tiempos de supervivencia se sitúan entre 2 semanas a 3 meses. La excepción son los linfomas rectales, los cuales tienen mejor pronóstico y pueden vivir 4-5 años al ser tratados con quimioterapia, cirugía, o su combinación (8).

Por eso es importante saber el inmunofenotipo. Muchos linfomas digestivos son T y al tratarse con CHOP la respuesta al tratamiento es menor y los tiempos de supervivencia son menores. En cambio, los linfomas de células B, responden mejor a la terapia (80% de respuesta), con prolongados tiempos libres de enfermedad y de supervivencia (8).

Las mejores respuestas se obtienen tratando con protocolos combinados versus protocolos con agente quimioterápico único. La mitad de los pacientes responden a la quimioterapia, aunque, en general, por un corto periodo de tiempo.

Además, aunque no se ha demostrado una diferencia significativa, la hipoalbuminemia está asociada a un peor pronóstico. La presencia de diarrea y una mala respuesta a quimioterapia también se han asociado a una menor supervivencia. Por el contrario, aquellos casos que tienen linfoma gastrointestinal como consecuencia de una expansión de un linfoma multicéntrico tienen mejor pronóstico, con tiempos de supervivencia similares a los casos del linfoma multicéntrico sin afectación del trato digestivo (8).

Los linfomas de tipo T tienen peor pronóstico que los de tipo B (8,9). Sin embargo, no se han sacado conclusiones sólidas de la relación entre los subtipos morfológicos y el pronóstico (9).

La respuesta al tratamiento es un factor pronóstico para todos los tipos de linfoma intestinal felino (3).

- El LABG tiene mejor pronóstico con tiempos de supervivencia que varían entre los 19-29 meses comparado con el LAGI/A con tiempos de supervivencia de 7-10 meses (3).
- El inmunofenotipo no ha sido correlacionado hasta el momento con pronóstico, tiempo de remisión o supervivencia, pero no existen estudios hasta el momento evaluando este factor para localizaciones anatómicas de linfoma felino específicas o tipos específicos de linfoma intestinal felino (3).
- Parece que el uso de asparaginasa provee tiempos de supervivencia más largos para LAGI/A (3).
- En LAGB, la letargia (subestadio b) en el momento del diagnóstico es un factor pronóstico negativo para remisión o supervivencia (3).
- El pronóstico del LACGG es peor que para los otros tipos de linfoma intestinal felino con tiempos de supervivencia más cortos. Enfermedad en más de una cavidad corporal o hipoalbuminemia son factores pronósticos negativos para LACGG (3).

CASOS CLÍNICOS SOBRE EL LINFOMA INTESTINAL

CASO CLÍNICO 1:

Sibila, gata esterilizada de 10 años que acude a consulta por una agudización de vómito crónico, apatía e hiporexia. Con anterioridad a este cuadro vomitaba cada 2 semanas. Las heces son normales. En la exploración se ve apatía, deshidratación y se decide hospitalizar. En la analítica no se observan cambios significativos. Se le administra febendazol para desparasitar, famotidina durante un mes y metoclopramida solución oral. Además, se pauta una dieta gastrointestinal ya que un porcentaje muy alto de problemas gastrointestinales se resuelven con desparasitación y dieta adecuada.

Sibila vuelve repetidas veces al servicio de urgencias por vómitos continuos. Se realiza una ecografía y en ella se observa una gran cantidad de alimento en estómago y en algunos tramos intestinales, además, presenta una enteritis leve. Tras esta hospitalización se decide realizar una gastroscopia donde se observan úlceras en el fundus gástrico, así como engrosamiento de la zona del antró pilórico. El duodeno está aparentemente normal. Se toman biopsias de las tres zonas. Además, se realiza una citología a partir de una de las biopsias para el servicio de oncología.

El resultado de la biopsia es compatible a linfoma intestinal de células T de bajo grado. Se instaura un tratamiento a base de metilprednisolona a 2mg/kg vía oral (VO) cada 24 horas, clorambucilo a 20 mg/m² cada dos semanas VO y dieta gastrointestinal (Royal Canin Fibre Response).

Tras implantar el tratamiento sibila empieza a mejorar, gana peso, no presenta vómitos, ni diarreas ni estreñimiento, ni tampoco anorexia. Se realiza una analítica para controlar la posible neutropenia y los resultados están perfectos. Actualmente el linfoma intestinal de Sibila se encuentra controlado tras casi 24 meses de tratamiento.

CASO CLÍNICO 2:

Se presenta en la consulta una perra mestiza esterilizada de 15 años, con una historia clínica de diarrea desde hacía 20 días, sin respuesta a un tratamiento con antibióticos y probióticos que le había prescrito su veterinario. El cuadro se acompañaba de apatía y anorexia desde hacía unos 2 o 3 días.

En la exploración general se destacó una masa palpable en el abdomen medio. Se le extrajo sangre para un análisis completo en el que se evidenció una clara leucocitosis con neutrofilia e hipoalbuminemia. Se realizó una ecografía abdominal que confirmó la presencia de una masa intestinal heterogénea (5x5), vascularizada y adherida a tramos intestinales, así como la existencia de líquido libre y reacción peritoneal.

Se tomó una muestra citológica por punción con aguja fina ecoguiada (PAF), en la que se encontró una población linfoide monomórfica de células de tamaño medio a pequeño, compatible con linfoma de bajo grado.

Se decidió tomar una biopsia intestinal por laparotomía para realizar técnicas inmunohistoquímicas que a la vez que confirmasen el diagnóstico, proporcionasen el inmunofenotipo. La masa que se veía mediante ecografía resultó ser un ganglio linfático mesentérico que sangraba con facilidad. El intestino presentaba un aspecto gelatinoso de consistencia friable y se tomaron muestras de yeyuno. A los 6 días de la intervención, tras una evolución satisfactoria, se recibió el informe del estudio anatopatológico y fenotipado, y el diagnóstico definitivo fue de linfoma intestinal difuso de células T de bajo grado.

Se propuso un tratamiento a base de clorambucilo (20mg/m² VO cada 14 días) y prednisona (40 mg/m² los primeros 7 días para pasar a 20 mg/m² de forma continua). Antes de iniciar el tratamiento quimioterapéutico se procedió a la transfusión de albúmina humana ya que los valores de esta estaban por debajo del rango normal y después de dicha trasfusión entró en rango.

En las sucesivas visitas se realizó un control hematológico y de albúmina. La evolución del paciente fue buena, con todos los parámetros hematológicos y bioquímicos dentro de los rangos de referencia, apetito mantenido y sin síntomas gastrointestinales (17).

CONCLUSIONES

- 1. El linfoma intestinal felino es la forma anatómica más común de linfoma en los gatos.**

En el caso de los perros, es el segundo tipo de linfoma más común, por detrás de la forma multicéntrica.

Feline intestinal lymphoma is the most common anatomical form of lymphoma in cats.

In the case of dogs, it is the second most common type of lymphoma, behind the multicentric form.

- 2. El virus de la leucemia felina confiere un riesgo 60 veces mayor de desarrollo de linfoma.**

The feline leukemia virus confers a 60-fold increased risk of developing lymphoma.

- 3. El principal diagnóstico diferencial es la enfermedad inflamatoria intestinal y para diferenciarlos se debe realizar una toma de biopsia de espesor completo de la pared intestinal más alguna técnica de diagnóstico molecular para establecer el inmunofenotipo.**

The main differential diagnosis is inflammatory bowel disease and to differentiate them, a full thickness biopsy of the intestinal wall must be performed plus some molecular diagnostic technique to establish the immunophenotype.

- 4. Las alteraciones laboratoriales más frecuentes que encontramos son la anemia, leucocitosis neutrofílica, hipoalbuminemia e hipoproteinemia, además de hipocobalaminemia.**

The most frequent laboratory alterations that we found are anemia, neutrophilic leukocytosis, hypoalbuminemia and hypoproteinemia, in addition to hypocobalaminemia.

- 5. La citometría de flujo y la PARR son las técnicas moleculares más utilizadas que permiten diferenciar si el linfoma es de tipo T o B.**

Flow cytometry and PARR are the most used molecular techniques that allow to differentiate if the lymphoma is of type T or B.

6. En perros y gatos el linfoma de grado intermedio/alto puede ser ce células B o T, sin embargo, el de bajo grado y el linfoma de células grandes granulares comprenden más del 90% de células T. En los gatos, el más frecuente es el linfoma de grado bajo y en los perros el más frecuente es de grado intermedio/alto.

In dogs and cats, intermediate / high grade lymphoma may be B or T cells, however, low grade and granular large cell lymphoma comprise more than 90% of T cells. In cats, the most frequent is low grade lymphoma and in dogs the most frequent is intermediate / high grade.

7. El tratamiento quirúrgico no es el tratamiento de elección en el linfoma intestinal a no ser que se trate de un linfoma localizado y que implique obstrucción intestinal.

Surgical treatment is not the treatment of choice in intestinal lymphoma unless it is a localized lymphoma and involves intestinal obstruction.

8. Los linfomas intestinales de bajo grado tienen un buen pronóstico. Los animales responden bien a la quimioterapia sistémica.

Low-grade intestinal lymphomas have a good prognosis. Animals respond well to systemic chemotherapy.

9. Los linfomas intestinales de alto grado llevan un pronóstico reservado. Los perros con linfoma intestinal no responden muy bien a la quimioterapia sistémica.

High-grade lymphomas carry a reserved prognosis. Dogs with intestinal lymphoma do not respond very well to systemic chemotherapy.

VALORACIÓN PERSONAL

Hoy en día es necesario profundizar en todos y cada uno de los temas que abarca la profesión, para así poder ofrecer un servicio vanguardista a los pacientes. En este caso, como los perros y gatos tienen una esperanza de vida mucho mayor nacen nuevas patologías y es imprescindible saber muy bien como diagnosticar y tratar a los pacientes. Realizar este trabajo me ha permitido profundizar en cada uno de los aspectos del linfoma intestinal tanto canino como felino y esto me servirá para diagnosticar y tratar este tipo de tumores con más facilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marconato, L. Bettini, G. (2013). "Tumores intestinales felinos", *Veterinary Focus*, nº23.2 pp. 39-45.
2. Barrs, V. Bealty, J (2012). "Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics." *Journal of Feline Medicine*, nº14, pp. 182-190.
3. Lara, A. (2013). "Actualización en diagnóstico y tratamiento del linfoma gastrointestinal felino", *XII Congreso de Especialidades Veterinarias*. Granada, 5 y 6 abril 2013.
4. Selting, Kim A. (2007). "Intestinal Tumors". En: Withrow, J.S, Vail, M.D, Page, L.R. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, pp. 491-501.
5. North S, Banks T. (2009). "Introduction to Small Animal Oncology". London: Saunders Elsevier, pp. 129-140.
6. Baciero, G. (2014). "Nutrición en el paciente oncológico felino", *ARGOS*, nº155, pp. 58.
7. Lara, A. (2013) "Tratamiento del linfoma canino", *XII Congreso de Especialidades Veterinarias*, 5 y 6 abril 2013.
8. Clemente, M. (2016) "Linfoma canino". *Curso de online de Avepa Elearning*.
9. Pizarro Carrasco, V. (2013). *Diagnóstico diferencial del linfoma intestinal y la enfermedad inflamatoria crónica intestinal en biopsias endoscópicas caninas: aspectos clínicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y clonalidad de linfocitos (PCR)*. Trabajo Fin de Máster. Madrid, Universidad Complutense de Madrid, pp. 12-66.
10. Pastor, J. (2015). "Linfoma canino. ¿Qué novedades hay en la clasificación y qué utilidades tienen?", IX Southern European Veterinary Conference (SEVC), 15-17 octubre 2015.
11. Zandvliet.M (2016)." Canine lymphoma: a review", *Veterinary Quarterly*, nº 36:2, pp. 76-104. Disponible en <https://doi.org/10.1080/01652176.2016.1152633>
12. Sogame, N. Ribson, R. E.Burges, K. (2018) "Intestinal lymphoma in dogs: 84 cases (1997-2012)". *JAVMA*, Vol. 252. Nº4, pp. 440-447.
13. Álvarez Berger, F.J. (2001). "Linfoma canino y felino", *Curso de oncología en pequeñas especies, Asociaciones de médicos veterinarios en pequeñas especies y los colegios de médicos veterinarios*, pp. 59-74.
14. Grover, S. (2005). "Gastrointestinal Lymphoma in Cats", *Compendium*, pp.741-750.
15. Barrs, V. Bealty, J. (2012)." Feline alimentary lymphoma: 2. Further diagnostics, therapy and prognosis." *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol 14, pp. 191-200.

- 16.** Dossal Marino, F. Callealta Rodríguez, I. (2012). “Manejo del dolor en el gato”, *ARGOS*, nº143, pp. 15-16.
- 17.** Villegas, A. Sánchez, O. Aceña, C. (2017).: “Linfoma intestinal de linfocitos T de bajo grado en un perro”, *ARGOS*, nº192 pp. 72.