

Terapéutica en linfoma cutáneo no epiteliotrópico en un gato domestico de la ciudad de Quito, reporte de un caso clínico

Therapeutic in non-epitheliotropic lymphoma in a domestic cat from the city of Quito, case report

Myrian Caza-Molina^{1*}, Michelle Gallmeier- Jaramillo^{1,2}, Verónica Pareja- Mena ^{1,3}, Lorena Zapata- Saavedra ^{1,4}, Daniel Paez-Fiallos^{1,5}

^{1*}Universidad Técnica de Machala , E-mail: mcaza.vet@gmail.com , ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5558-6039>

²Facultad de Ciencias Agropecuarias, Machala Ecuador , E-mail: michellegallmeier@gmail.com ,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9101-852x>

³CEVET (Centro de Especialidades Veterinarias). E-mail: veronica_pareja@hotmail.com ,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-5149>

⁴E-mail: mlzapata@utmachala.edu.ec , ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8046-4328>

⁵E-mail: angeldanielpaez@hotmail.com , ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8415-8244>

*** Corresponding Author : Myrian Caza-Molina**

***E mail : mcaza1@utmachala.edu.ec**

RESUMEN

El linfoma cutáneo felino es una neoplasia de tipo extranodal, con dos formas de presentación clínica; linfoma epiteliotrópico y no epiteliotrópico, el gold estándar es la histopatología para el diagnóstico, juntamente con técnicas especiales como la inmunohistoquímica. El tratamiento establecido para el linfoma cutáneo varía de acuerdo con la presentación de las lesiones, si éstas son locales el tratamiento será con cirugía con un mejor pronóstico, o difusas; con o sin invasión sistémica en donde la quimioterapia será el mejor aliado y la radioterapia. El objetivo de esta investigación fue describir la respuesta terapéutica oncológica en un paciente felino, el cual acudió a consulta con la presencia de lesiones cutáneas nodulares, ulceradas con edema e inflamación a nivel de la cara, orejas y miembros anteriores, el diagnóstico histopatológico resultó ser un linfoma cutáneo no epiteliotrópico, en donde el análisis microscópico determina una infiltración de linfocitos de diferentes tamaños, que se expande e infiltra la dermis intersticial con edema y fibrosis. El protocolo COP (vincristina, Ciclofosfamida y Prednisolona) fue el tratamiento elegido para este paciente. En la metodología empleada se realizó una valoración clínica y descriptiva de las lesiones cutáneas del paciente.

Palabras clave: linfoma; no epiteliotrópico; neoplasia cutánea; quimioterapia

ABSTRACT

Feline cutaneous lymphoma is an extranodal type neoplasm, with two forms of clinical presentation; Epitheliotropic and non-epitheliotropic lymphoma, the gold standard is histopathology for diagnosis, together with special techniques such as immunohistochemistry. The established treatment for cutaneous lymphoma varies according to the presentation of the lesions. If they are local, they are treated with surgery with a better prognosis, or diffuse with or not systemic invasion, treated with chemotherapy or radiotherapy. The objective of this research was to describe the oncological therapeutic response in a feline patient, who presented with nodular, ulcerated skin lesions with edema and inflammation on the face, ears, and front limbs. The histopathological diagnosis was non-epitheliotropic cutaneous lymphoma, where the microscopic analysis revealed infiltration of lymphocytes of various sizes, expanding and infiltrating the interstitial dermis with edema and fibrosis. The COP protocol (vincristine, cyclophosphamide, and prednisolone) was the chosen treatment for this patient. In the methodology used, a clinical and descriptive assessment of the patient's skin lesions was carried out.

Keywords: lymphoma; not epitheliotropic; skin neoplasia; chemotherapy

INTRODUCCIÓN

El linfoma cutáneo es una de las neoplasias malignas poco diagnosticada en la clínica diaria, su presentación es rara en gatos y de mal pronóstico en la mayoría de los casos, existen dos tipos de linfoma cutáneo; linfoma epiteliotrópico y no epiteliotrópico, en donde la histopatología y la inmunohistoquímica juegan un rol importante para el diagnóstico definitivo [1].

El linfoma cutáneo epiteliotrópico se origina en las células T, sin embargo, en los perros será (CD8+) y en humanos (Cd4+), y el linfoma no epiteliotrópico se caracteriza por respetar la epidermis afectando así la capa profunda de la dermis y el tejido subcutáneo, presentan lesiones como nódulos o placas dérmicas que puede ser simples o múltiples [1,2].

Se describe esta enfermedad de progresión lenta, aunque en algunos casos mostraron infiltración a órganos internos, en

dos pacientes con linfoma cutáneo de células T se observaron linfocitos circulantes atípicos, y en otro se identificó la presencia de la población CD3/CD8 mediante inmunofenotipo, en los humanos este tipo de linfoma cutáneo de células T se conoce como síndrome de Sézary [3].

El tratamiento oncológico adecuado requiere identificar el tipo de linfoma y si la enfermedad es local o sistémica, usando la cirugía amplia como primera intención o fármacos de quimioterapia como; monoterapia con fármacos como la doxorrubicina o lomustina, u optar por protocolos combinados para una enfermedad sistémica. Hay evidencia pobre de la dosis óptima de lomustina en gatos, un estudio indicó que a una dosis de 50 a 60 mg /m² cada 6 semanas era la más adecuada, mientras que otro estudio lo indica con una dosis de 32 a 59 mg/m² cada 21 días [4].

La investigación de este estudio es demostrar la eficacia de un protocolo COP, en un paciente con remisión completa de un diagnóstico de linfoma cutáneo no epiteliotrópico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Evaluación del paciente.

Anamnesis

Para el presente estudio acudió a consulta derivado por el área de dermatología; un paciente felino macho castrado de 4 años con un índice corporal (3/9), se observó lesiones alopecias, eritema, inflamación, úlceras y edema en el área de la cara y zona dorsal de miembros anteriores, con un tiempo de evolución de 5 meses, sin respuesta a tratamientos previos y presentó un resultado de histopatológico con resultados de Linfoma No epiteliotrópico.

Exploración física general.

A la exploración clínica presentó: linfadenomegalia de submandibulares, soplo cardiaco 3/6, presión arterial 119 mmhg, peso 4.92 kg, fc 180 L/min. Fr 32 R/min, Tiempo de llenado capilar: 2 seg, temperatura: 38.5°.

Examen físico de las lesiones

Presentó lesiones cutáneas alopecias nodulares con inflamación, edema y úlceras en el área de la cara (**Figura 1**), pabellón auricular (**Figura 2**) y zona dorsal de los miembros torácicos (**Figura 3**)



FIGURA 1. Lesión cutánea facial alopecica con edema y úlceras.



FIGURA 2. Lesión cutánea en pabellón auricular con hiperqueratosis, edema y úlceras.



FIGURA 3. Lesiones nodulares cutáneas en dorso de miembro torácico; alopécico y edema. Cortesía. Dra. Veronica Pareja.

Exámenes complementarios.

Se realizó un raspado cutáneo con resultado negativos para ectoparásitos y dermatofitos, además de una biopsia incisional con un resultado de histopatología compatible con *Linfoma No epiteliotrópico* (**Figura 4**), en donde la descripción microscópica indica que está representada por una proliferación de linfocitos de diferentes tamaños, dispuestos en patrón perivascular (angiocéntrico) a intersticial, disecando un estroma de fibras de colágeno, con infiltrados de mastocitos, eosinófilos, linfocitos, plasmocitos y células mott. Infiltrando, expandiendo y obliterando la dermis intersticial y a los anexos se aprecia abundante edema, agregados de material denso acelular y hipereosinofílico (amiloides) y fibrosis. Se observan núcleos pleomórficos y 4 figuras mitóticas atípicas en 10 campos aleatorios 40x. los vasos linfáticos están ectásicos. (**Figura 5, 6, 7, 8**).

A la ecografía abdominal presentó leve hepatomegalia, dilatación de venas hepáticas, presencia de contenido biliar moderado, y alteración de la diferenciación de la relación corteza- médula renal, leve derrame peritoneal, moderado aumento de tamaño y parénquima homogéneo de linfonodos ilíacos mediales y linfonodos yeyunales, además tuvo un diagnóstico previo de una Cardiomiopatía de Fenotipo Hipertrófico.

Se tomó muestras de sangre para hemograma y bioquímica sanguínea sin alteraciones relevantes para iniciar el tratamiento correspondiente.

TERAPÉUTICA

Se instauró un tratamiento para la inducción en base a un protocolo COP (vincristina, ciclofosfamida y prednisolona), a dosis de vincristina 0.6mg/m², ciclofosfamida 250 mg/m² PO y prednisolona 20 m² con reducción semanal de hasta 0,5 mg/m², con hemogramas de control previo a la aplicación de los fármacos (**Tabla 1**), con una respuesta favorable. Mientras el paciente recibió el tratamiento quimioterapéutico las lesiones mejoraron clínicamente, sin embargo, persistieron las lesiones alopecicas (**Figura 9**), el paciente se mostró activo, alerta, y ganó peso.

Culminado el protocolo COP se instauró de inmediato el tratamiento de mantenimiento con un protocolo a base de clorambucilo a dosis de 20 mg /m² cada 2 semanas, durante 2 meses y luego 20 mg/m² cada 21 días, sin prednisolona, en base a este protocolo el paciente entró en remisión total de la enfermedad oncológica (**Figura 10 y 11**), la fecha de último control físico fue en junio 2022 (**Figura 12**).



HISTODIAGNÓSTICO VETERINARIO

0998399117

histodiagnosticoveterinario@gmail.com

RESULTADO No. P21 - 3491_Bx

Quito, 17/9/2021

RESULTADO DE DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

DATOS DEL PACIENTE

Especie: Gato

Raza: Himalaya

Edad: 5 años

Sexo: Macho

Nombre: Matias

MVZ Remitente: Dra. Verónica Pareja

Hospital/CV: CEVET

Propietario: Adosly Arias

Correo electrónico: veronica_pareja@hotmail.com

Teléfono: 999200208

EXAMEN MACROSCÓPICO: biopsia incisional de cara y extremidades. La muestra constaba de varios fragmentos de piel con escaso pelo, que midieron 1 cm de diámetro. Al corte, eran sólidos, firmes y blancos.

EXAMEN MICROSCÓPICO:

Piel, cara y extremidades: Infiltrando, reemplazando y deformando expansivamente los tejidos conectivos subcutáneos y la dermis, se aprecia un tumor linfoide maligno, mal delimitado, que se extiende a los bordes quirúrgicos examinados. Está representado por una proliferación de linfocitos de diferentes tamaños (la mayoría presentan un núcleo que mide 1.5 a 2 veces un eritrocito), dispuestos en patrón perivascular (angiocéntrico) a intersticial, disecando un estroma de fibras de colágena, con infiltrados de mastocitos, eosinófilos, linfocitos, plasmocitos y células Mott. Infiltrando, expandiendo y obliterando la dermis intersticial y a los anexos se aprecia abundante edema, agregados de material denso acelular hipereosinofílico (amiloido) y fibrosis. Se observan núcleos pleomórficos y 4 figuras mitóticas atípicas en 10 campos aleatorios 40x. Los vasos linfáticos están ectásicos.

DIAGNÓSTICO:

Piel, cara y extremidades: *Linfoma cutáneo no epiteliotrópico.*

COMENTARIO: se trata de un tumor maligno originado en los linfocitos. En este caso puede recidivar.

Atentamente,

Julio R. Ortiz, M en MVZ.

Jefe del Servicio

REG. SENESCYT: 7160R-14-15201, 1005-10-1016773

FIGURA 4. Histopatológico, cortesía Histodiagnóstico.

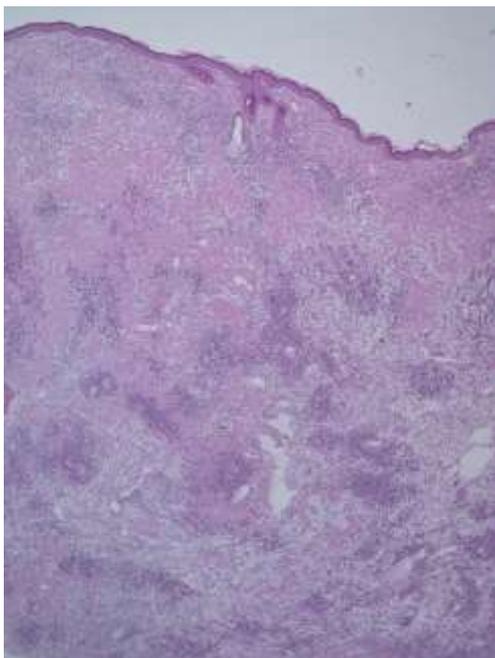


FIGURA 5. Piel, cara y extremidades, linfoma cutáneo no epiteliotrópico, HE 40x: infiltración perivascular por linfocitos neoplásicos e inflamación, con edema, ectasia linfática y amiloidosis intersticial.

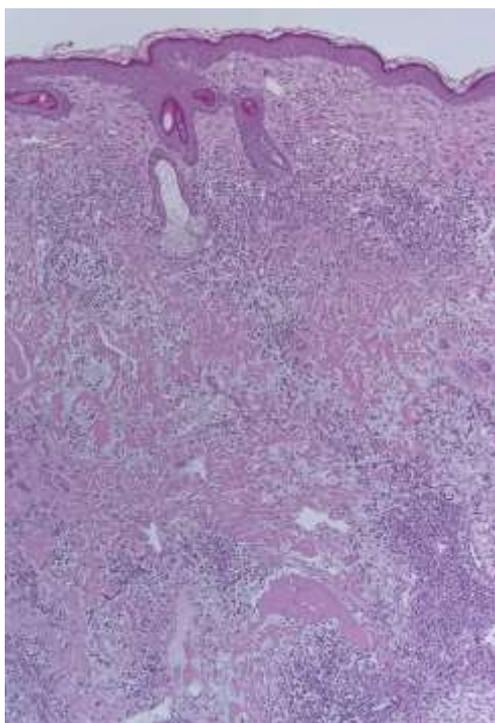


FIGURA 6. Piel, cara y extremidades, linfoma cutáneo no epiteliotrópico, HE 100x: infiltración perivascular por linfocitos neoplásicos e inflamación, con edema, ectasia linfática y amiloidosis intersticial.

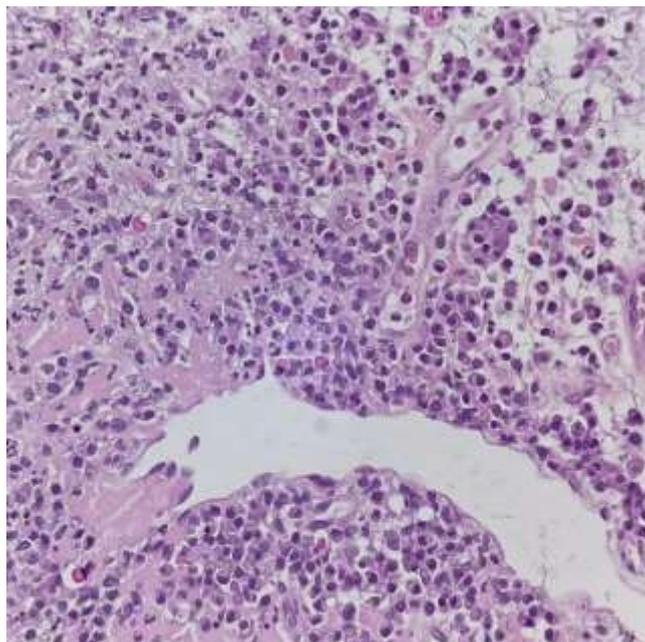


FIGURA 7. Piel, cara y extremidades, linfoma cutáneo no epiteliotrópico, HE 400x: linfocitos neoplásicos de diferentes tamaños, dispuestos en patrón perivascular (angiocéntrico), con células inflamatorias.

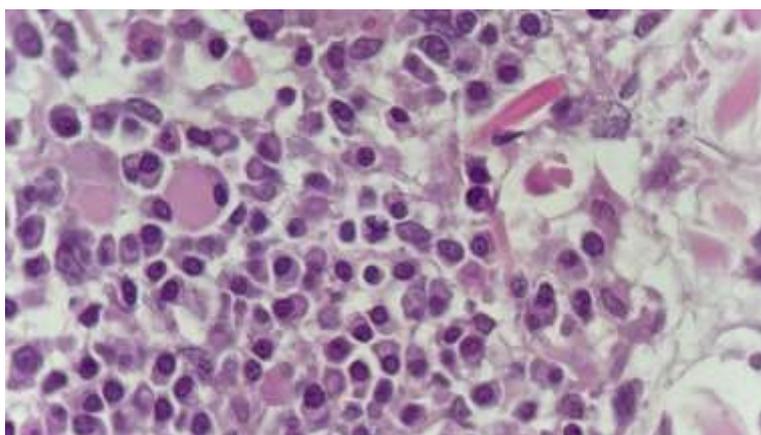


FIGURA 8. Piel, cara y extremidades, linfoma cutáneo no epiteliotrópico, HE 1000x: linfocitos neoplásicos, figura mitótica atípica (en el centro) y células inflamatorias (células plasmáticas, células Mott y linfocitos pequeños).

	2021			2021		2021	2022		2024
	OCTUBRE			NOVIEMBRE		DICIEMBRE	MARZO	ABRIL	ENERO
<i>LEUCOCITOS</i>	8,09	13,56	6,29	7,91	7,31	8,73	6,69	12,5	4,74
<i>NEUTROFILOS.</i>	6,63	12,1	5,16	6,84	5,83	6,56	3,7	7	6,1
<i>HEMATOCRITO</i>	28,38%	29,80%	35,40%	37,50%	41,70%	33,80%	35,50%	44%	45,50%
<i>RECUENTO DE GLOBULOS ROJOS</i>	5,48	6	7,63	9,11	10,19	8,7	9,14	10,9	10,2
<i>HEMOGLOBINA</i>	8,5	9	10,5	13,3	14,1	11,6	11,9	13,5	13,7
<i>PLAQUETAS.</i>	826	371	403	296	351	372	439	513	222

TABLA 1. Control hematológico del paciente en quimioterapia y sus controles posteriores.



FIGURA 9. Finalización del protocolo de inducción COP



FIGURA 10 & 11. Evolución en el protocolo de mantenimiento con Clorambucilo

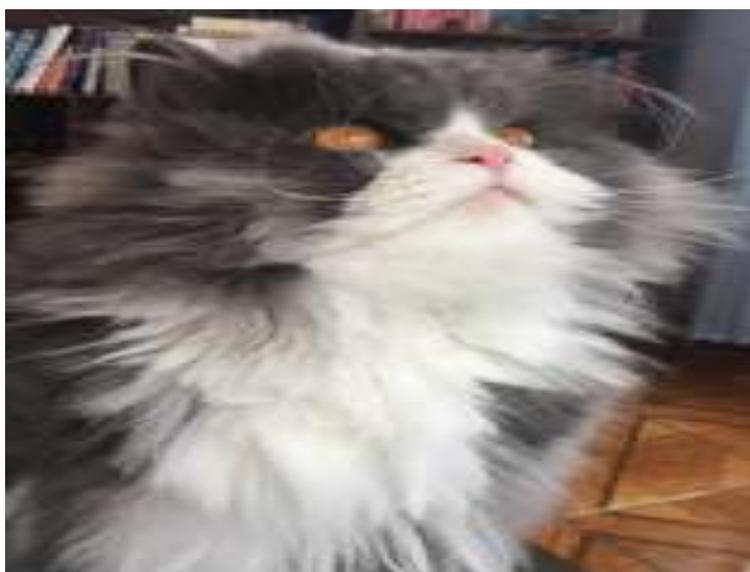


FIGURA 12. Paciente en remisión completa, enero del 2024. Cortesía de la Dra. Michelle Gallmeier.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El linfoma felino es una patología de rara presentación y se presenta aproximadamente en un 0.2 – 3 % en pacientes felinos diagnosticados con linfoma, sin predilección sexual o de raza [5].

Las signos clínicos y manifestaciones físicas más relevantes son el prurito, hiporexia, lamido excesivo, estas lesiones en la piel se caracterizan por nódulos, eritemas, úlceras, alopecia y costras, las áreas de presentación más común son la cabeza y la cara. En el paciente de estudio se encontró lesiones inflamatorias, ulceradas, alopécicas, nodulares, cutáneas y subcutáneas en la cara, base del pabellón auricular y en la parte dorsal de los miembros torácicos [5,6].

En el diagnóstico microscópico del linfoma cutáneo es común encontrar características de las células neoplásicas; células ovaladas largas segmentadas y vesiculares con citoplasma claro y abundante, el fenotipo más común de células T, está asociado a un alto índice mitótico [6,10]. En el reporte microscópico se observa una proliferación de linfocitos de diferentes tamaños dispuestos en patrón perivascular a intersticial, disecando un estroma de fibras de colágeno con infiltrados de mastocitos, eosinófilos, linfocitos, plasmocitos y células Mott, además infiltrando y obliterando la dermis intersticial se aprecia edema y fibrosis, núcleos pleomórficos y 4 figuras mitóticas atípicas en 10 campos aleatorias 40x. Los protocolos de tratamiento de mayor uso es la Lomustina (CCNU) asociada o no a L. Asparaginasa y la combinación de multi drogas como Vincristina ciclofosfamida, doxorubicina y prednisolona (CHOP), sin embargo, las tasas de respuesta pueden variar entre 40 y 80% con remisiones cortas de hasta 6 meses [1,2]; en nuestro caso clínico optamos por el uso de protocolo COP (vincristina, ciclofosfamida y prednisolona) como método de inducción, y luego clorambucilo como mantenimiento.

El tiempo medio de sobrevida reportado en caninos fue de meses hasta dos años, con tratamiento médico, quirúrgico o combinados [6]. En felinos se ha reportado un pronóstico malo con el tiempo de sobrevida media corto de 10.25 meses y de 190 días en el caso de los pacientes con linfoma cutáneo del tarso, lo opuesto en pacientes caninos donde los tumores de linfocitos B reportan un tiempo más largo de supervivencia que los linfocitos T [7]. En este caso no se realizó la detección del fenotipo de células B o T, lo cual limitó el diagnóstico completo, sin embargo, el tiempo de sobrevida fue de 910 días (30 meses) hasta la presente fecha [7,8].

La evolución del paciente fue favorable, una vez terminada el tratamiento de inducción se observó que persistieron las lesiones alopécicas sin inflamación ni úlceras, luego en la etapa de mantenimiento presentó crecimiento de pelo en las lesiones antes descritas, una vez finalizado el tratamiento se realizan controles físico- clínicas trimestrales en donde no se observan recidivas. [9,10,11].

CONCLUSIONES

- 1.- Se demuestra que el protocolo de inducción COP, asociado a clorambucilo como mantenimiento, para linfoma no epiteliotrópico en un felino domestico de la ciudad de Quito; tuvo una respuesta favorable con 910 días (30 meses) de remisión hasta la presente fecha de la culminación de este trabajo.
- 2.- El paciente no demostró signos desfavorables ni complicaciones clínicas a corto o largo plazo con el tratamiento quimioterápico y las lesiones fueron evolucionando de una manera positiva, favoreciendo su calidad de vida.
- 3.- Se demuestra la importancia de realizar pruebas diagnósticas como la Histopatología, en todos los casos en donde la citología puede ser insuficiente, sin embargo; está claro que se pueden realizar varios análisis adicionales como la inmunohistoquímica para determinar el fenotipo y la diferenciación para un NE-CTCL (linfoma cutáneo no

epiteliotrópico de células T inflamatorio).

RECOMENDACIONES

1. Incluir en los métodos de diagnóstico a la Inmunohistoquímica, ya que facilita el manejo terapéutico adecuado del paciente y con esto predecir un pronóstico más real de los pacientes.
2. Investigar otras líneas terapéuticas como: Inhibidores de Tirosin Kinasa o anticuerpos monoclonales en este tipo de patologías, ya que al ser terapias dirigidas podrían tener resultados exitosos en los pacientes con signos físico- clínicos locales.
3. Investigar como herramienta terapéutica a la electroquimioterapia en linfoma cutáneo felino con signos clínicos locales, ya que en caninos esta reportado como una alternativa satisfactoria en varios casos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses con la publicación de la presente investigación.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a los médicos involucrados en este estudio por su constancia, esfuerzo y dedicación con sus pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vail, Thamm, Liptak. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. 6a ed. Vail DM, Thamm DH, Liptak JM, editores. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Saunders; 2019.
2. Vail, D. M., Thamm, D. H., Liptak, J. M. (2022). *Withrow y MacEwen Oncología clínica de pequeños animales*, 6.a ed.. España: Grupo Asis.
3. Fontaine, J., Heimann, M., & Day, M. J. (2011). Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma in the cat: a review of the literature and five new cases. *Veterinary dermatology*, 22(5), 454–461. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2011.00972.x>
4. Komori, S., Nakamura, S., Takahashi, K., & Tagawa, M. (2005). Use of lomustine to treat cutaneous nonepitheliotropic lymphoma in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(2), 237–219. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.237>
5. Siewert, J., Pellin, M., Husbands, B., Curran, K., Scavelli & Sampene, E. (2022). Feline cutaneous lymphoma: an evaluation of disease presentation and factors affecting response to treatment. *Journal of feline medicine and surgery*, 24(4), 389–397. <https://doi.org/10.1177/1098612X211028837>
6. Lago, Katlyn., Rosenkrantz, W. & Keating, K. (2022). Pathology in Practice. *JAVMA, Journal of the American Veterinary Medical Association*. 259(2) <https://doi.org/10.1177/2055116920972077>
7. Quintavalla, F., Di Lecce, R., Carlini, D., Zanfabro, M., & Cantoni, A. (2020). Multifocal cutaneous non-epitheliotropic B-cell lymphoma in a cat. *JFMS open reports*, 6(2), 2055116920972077. <https://doi.org/10.1177/2055116920972077>
8. Estrada-McDermott J, Somarriba-Soley M, Murillo-Ramírez C, Montero-Umaña J, Vargas-Arrieta J, Estrada-Umaña M. Linfoma histiocítico no epiteliotrópico cutáneo equino (Linfoma de células B alto en células T): Reporte de un caso clínico. *Cienc Vet (Heredia)* [Internet]. 2021;39(1):1–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15359/rcv.39-1.4>
9. Ho, N. T., Smith, K. C., & Dobromylskyj, M. J. (2018). Retrospective study of more than 9000 feline cutaneous tumours in the UK: 2006-2013. *Journal of feline medicine and surgery*, 20(2), 128–134. <https://doi.org/10.1177/1098612X17699477>
10. Morris J, Dobson JM. *Small Animal Oncology*. Morris J, Dobson J, editores. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Blackwell Science; 2001. 11. Wolfesberger B, Skor O, Hammer SE, Flickinger I, Kleiter M, Rütgen BC, et al. Does categorisation of lymphoma subtypes according to the World Health Organization classification predict clinical outcome in cats? *J Feline Med Surg* [Internet]. 2017;19(8):897–906. <https://doi.org/10.1177/1098612X16666119>.