

Tos y disnea asociados a masas mediastínicas en felinos jóvenes con infecciones retrovirales concomitantes

Cazaux, N.^{1,2}; Meder RA.^{1,2}; Bertoldi GO.^{1,2}, Lattanzi D.^{1,2}

1. Clínica de Pequeños Animales, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Pampa.

2. Hospital Escuela de Animales Pequeños, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Pampa.

naticazaux@hotmail.com

RESUMEN

El linfoma es uno de los tumores hematopoyéticos más frecuentes en felinos domésticos. Según donde se ubique anatómicamente encontramos, el linfoma alimentario, ganglionar, formas leucémicas, extranodales, multicéntrico y mediastínico. Si bien no se ha definido fehacientemente el origen de estas neoplasias, la presentación mediastínica y multicéntrica que se da prioritariamente en gatos jóvenes, se asocian a los retrovirus felinos, particularmente al Virus de la Leucemia Felina (ViLeF), y el surgimiento de la vacuna contra dicha enfermedad ha disminuido la incidencia de estas neoplasias. Los signos clínicos en pacientes con linfoma mediastínicos se asocian a la efusión pleural que se genera y a la compresión mecánica de las masas ocupantes, de manera que encontraremos principalmente signos respiratorios como disnea, tos, u otros como regurgitación. Para su diagnóstico es fundamental detectar en dicho líquido la presencia de células linfoblásticas, sumando a esto, pruebas complementarias como radiografía y ecografía de tórax. Si bien estos pacientes presentan un pronóstico desfavorable debido a la malignidad del tumor, el tratamiento basado en la aplicación de quimioterapia sistémica ha generado entre un 42 al 75% de remisión de la enfermedad.

Palabras clave: felinos, linfoma, retrovirus.



Introducción

El mediastino es un espacio potencial situado medialmente entre las cavidades pleurales derecha e izquierda. Está cubierto, a ambos lados, por pleura parietal y contiene al timo, corazón, aorta, tráquea y esófago torácicos, nervios vagos, frénicos y simpáticos, ganglios linfáticos mediastínicos, traqueales y esternales, conducto torácico, venas cava craneal y caudal y vasos y nervios que entran y salen del corazón, entre otras estructuras menores⁽⁷⁾.

Las masas mediastínicas son poco frecuentes en los gatos, siendo las más comunes linfoma y timoma; con quistes bronquiales, tiroides ectópica, quimiodectoma y otras neoplasias que se presentan en menor frecuencia^(17, 3, 12).

El linfoma, también denominado linfoma maligno y linfosarcoma, es la neoplasia más común en felinos domésticos y representa más de la mitad de todos los tumores hemolinfáticos^(2, 14). Los linfomas ocurren espontáneamente en muchas especies; sin embargo, en gatos, estos tumores se han asociado a la infección por ViLeF^(13, 4), retrovirus considerado potencialmente oncogénico⁽⁴⁾.

Desarrollo

Incidencia

Los tumores hematopoyéticos representan aproximadamente el 33% de las neoplasias en felinos domésticos y casi el 90% son linfomas malignos^(17, 16, 5). El linfoma se clasifica, comúnmente, en función de su ubicación anatómica y se agrupa en mediastínico, multicéntrico, alimentario, ganglionar, formas leucémicas y extranodales individuales. Las presentaciones mediastínica y multicéntrica se correlacionan fuertemente con la infección por ViLeF⁽⁴⁾. La forma mediastínica, en particular, incluye la afectación del timo, así como de ganglios linfáticos mediastínicos y esternal, que pueden extenderse a la entrada torácica⁽¹³⁾. Puede afectar a gatos domésticos de cualquier raza, sexo y edad⁽²⁾, aunque la susceptibilidad a la infección por ViLeF y el desarrollo de enfermedades concomitantes disminuyen a medida que aumenta la edad del paciente⁽⁴⁾. El linfoma mediastínico tiene su incidencia más alta en gatos domésticos menores a 2 años de edad⁽²⁾.

Etiología

La causa del linfoma felino en muchos pacientes es incierta, sin embargo, las infecciones virales asociadas a esta neoplasia están bien definidas. El ViLeF, en su papel directo en la tumorigénesis, como el VIF (Virus de la Inmunodeficiencia Felina)⁽²⁾, en una acción oncogénica indirecta al aumentar el riesgo de presentación por inmunosupresión⁽⁴⁾, han sido implicados etiológicamente⁽²⁾.

Antes de que se comercializara libremente la prueba para la detección de ViLeF y los regímenes de control de la enfermedad en 1980, aproximadamente el 70% de los gatos con linfoma maligno en los Estados Unidos y Europa occidental eran positivos para ViLeF ^(2, 5, 15). Sin embargo, en los últimos 10 a 15 años, parece haber una disminución en la prevalencia de gatos positivos para ViLeF, probablemente debido al aumento de pruebas de rutina y la disponibilidad de una vacuna ^(4, 15).

Signos Clínicos

El linfoma felino tiene un patrón de presentación clínica bimodal. El primer grupo comprende a gatos de unos 2 años de edad o menores, en los cuales el tumor se asocia a la infección por el ViLeF y compromete típicamente a los linfonódulos mediastínicos y causa efusión pleural (Imagen 1 y 2), lo que provoca disnea inspiratoria de tipo restrictiva con grados variables de aflicción respiratoria ^(2,13, 1). Otros pacientes jóvenes se presentan con signos clínicos de tos, regurgitación, síndrome de vena cava craneal (Imagen 3) causados por la compresión de la neoplasia ⁽¹⁾ y en, algunas ocasiones, se puede dar el síndrome de Horner ^(8, 6) debido a la compresión del nervio simpático que en su recorrido craneal pasa sobre la cara media de la 1ª costilla ⁽⁶⁾.

Imagen 1. Necropsia donde se presenta derrame pleural de tipo serohemorrágico (a). La distribución del derrame abarca ambas cavidades y el espacio ocupado por el lóbulo accesorio (a central). El recuadro punteado muestra la neovascularización activa asociada a esta neoplasia.

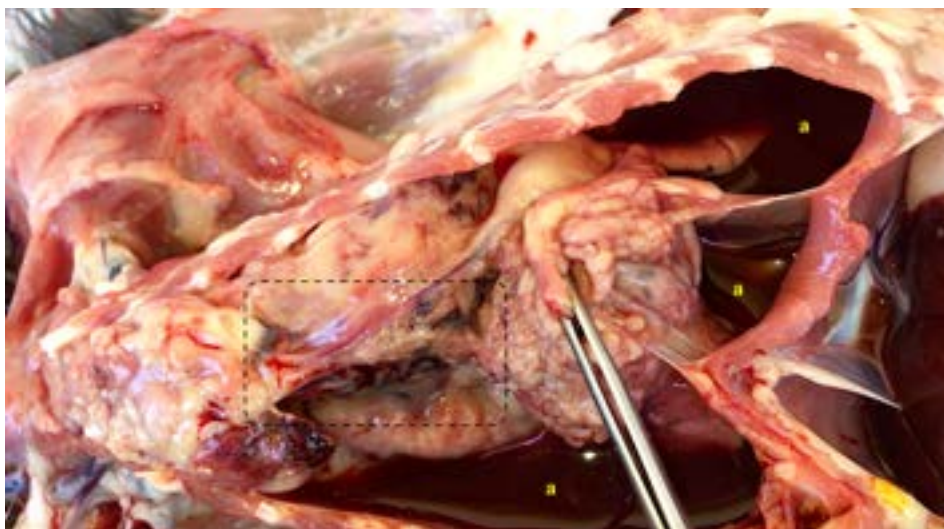


Imagen 2. Necropsia en la que se observa en el mediastino una neoformación blanquecina e irregular que lo abornda desde craneal a caudal. Visualizando ambas cavidades pleurales (a) presentan derrame pseudoquilo-
loso de color pardo brillante debido a la presencia de lípidos (colesterol y triglicéridos). La flecha amarilla indica la extensión del linfosarcoma y su obstrucción completa de la entrada torácica.



Imagen 3. Paciente felino de casi 2 años de edad con signos clínicos de vena cava craneal. Se evidencia aumento del tamaño del cuello provocado por presencia de edema intermuscular y subcutáneo. También en las fauces de la mascota se muestra baba blanca espumosa producto de la anormal deglución a causa de la obstrucción esofágica neoplásica generada por el timoma.



A la exploración clínica se observa que las alteraciones suelen estar limitadas a la cavidad torácica e incluyen sonidos broncovesiculares disminuidos, desplazamiento de sonidos pulmonares normales hacia la cavidad torácica dorsocaudal (Imagen 4) y sonido mate

que se percibe a la percusión de la cavidad torácica ventral cuando se presenta colecta pleural⁽⁸⁾. La palpación manual de la caja torácica craneal ventral y compresión suave refleja una disminución de la normal elasticidad, denotando que ese espacio torácico está ocupado por la neoformación (Imagen 5 y 6).

El segundo grupo de pacientes abarca a gatos adultos de entre 6 y 12 años de edad, serológicamente negativos al ViLeF, en los que el linfoma es digestivo o tiene un patrón de presentación multicéntrico o extranodal (renal, mesentérico, etc.). Los signos clínicos del linfoma alimentario incluyen a vómitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso. Una masa abdominal palpable o el engrosamiento del tracto intestinal suelen ser hallazgos comunes⁽²⁾.

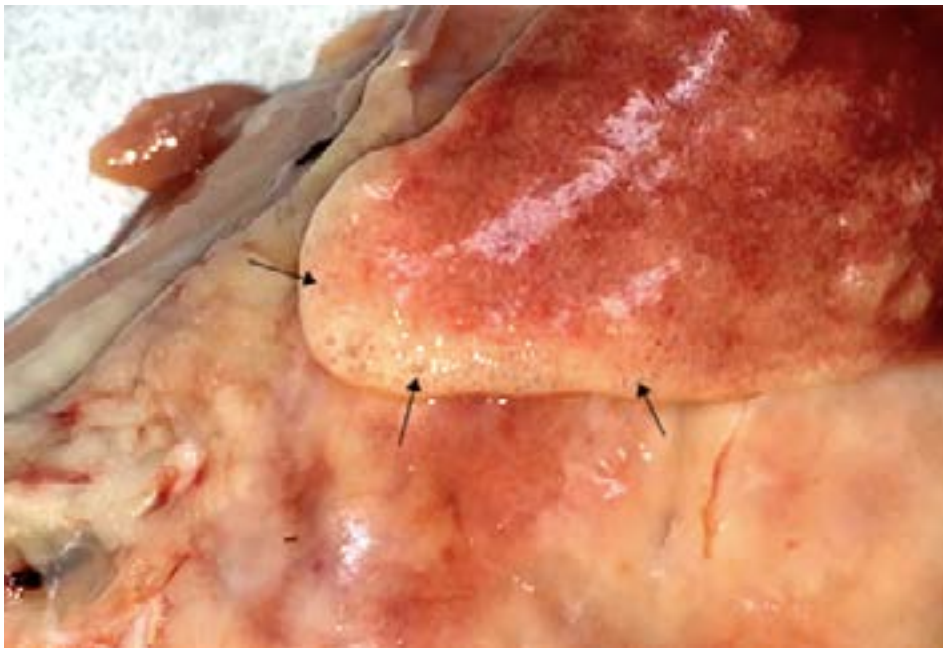
Imagen 4. La necropsia muestra los lóbulos pulmonares sobre la región dorsocaudal de la neoplasia. El color de los órganos se debe a su fijación con formol al 10%. A medida que la masa evoluciona y crece va generando que los pulmones se acomoden en la región del tórax restante.



Imagen 5. Similar a la imagen 4, sobre la región dorsocaudal del tórax se distribuyen los lóbulos pulmonares. La neoformación neoplásica ocupa la totalidad del tórax central desde craneal a caudal ocultando la silueta cardíaca.



Imagen 6. Sobre el lóbulo apical se muestran zonas de enfisema pulmonar (flechas negras). Este proceso se genera a causa del enorme distrés respiratorio del paciente y la ventilación a presión sobre-elevada que sufren las zonas referenciadas.



Diagnóstico

Los procedimientos clínicos comúnmente utilizados para diagnosticar masas mediastínicas son técnicas por imagen que incluyen radiografía, ultrasonografía, tomografía computarizada y resonancia magnética⁽¹⁾. La técnica radiológica requiere incidencias laterolateral derecha, laterolateral izquierda y ventrodorsal para evaluar linfonódulos y estructuras del parénquima pulmonar, mediastino y espacio pleural⁽²⁾. Radiológicamente, las masas mediastínicas (Imagen 7 y 8) se observan como opacidades torácicas en la línea media que desplazan estructuras mediastínicas o torácicas adyacentes (corazón, esófago y tráquea) y suelen aumentar la opacidad en el tórax craneal⁽⁹⁾.

Imagen 7. Imagen radiológica laterolateral derecha que muestra a un paciente felino con una importante radiopacidad en tórax medio craneal que eleva a la tráquea y esófago en el mediastino craneal dorsal. El radiopaco deja en evidencia la disfagia del paciente que se hacía evidente en la clínica a la presentación inicial.

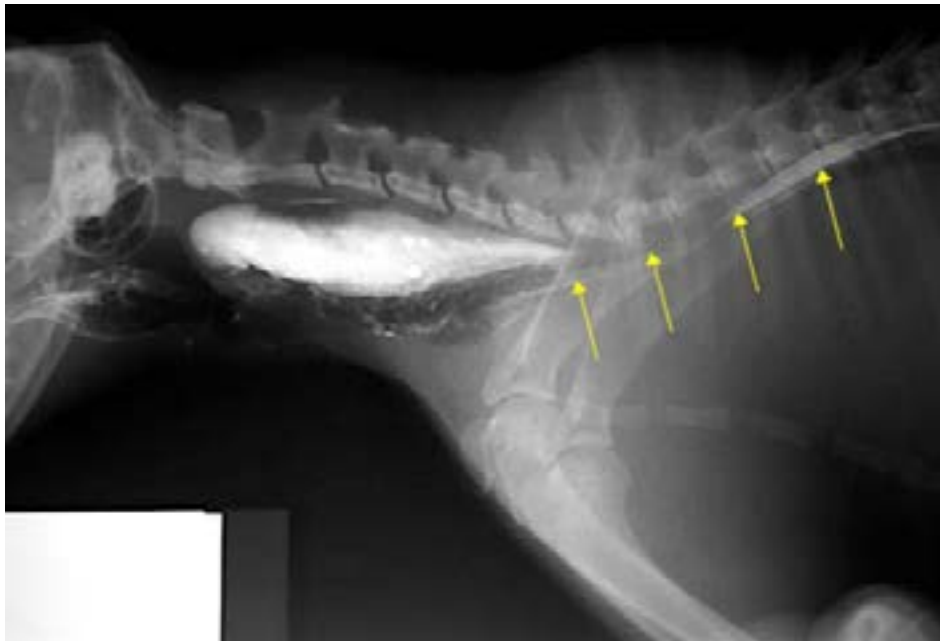
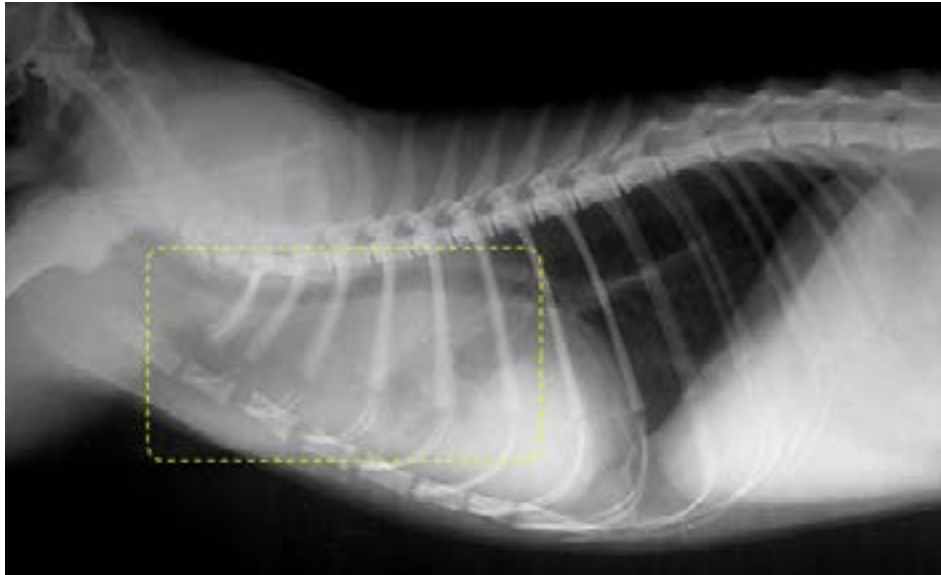


Imagen 8. Imagen radiográfica laterolateral derecha que muestra la extensión de la radiopacidad debida a la neoformación por linfoma por delante de la primera costilla. El paciente tenía 9 meses de edad y el signo primario, de más de 2 meses, era tos crónica.



La evaluación ecotorácica de las masas mediastínicas se está volviendo más común debido a su amplia disponibilidad y capacidad para caracterizar la apariencia interna de la masa (Imagen 9, 10 y 11). El ultrasonido es un medio seguro y efectivo para obtener muestras de la masa mediante aspiración con aguja fina o biopsia. La apariencia ecográfica del linfoma se ha caracterizado como masas o ganglios linfáticos homogéneos e hipoeoicos⁽¹⁰⁾. Estas observaciones ecográficas presentan una correlación significativa con los hallazgos de necropsia observados en estos pacientes felinos jóvenes (Imagen 12, 13, 14 y 15).

Imagen 9. Ecografía de tórax que muestra claramente la apariencia heterogénea del linfosarcoma. En (a) la apariencia es homogénea ecogénica y en (b) es de tipo heterogénea e hiperecogénica.

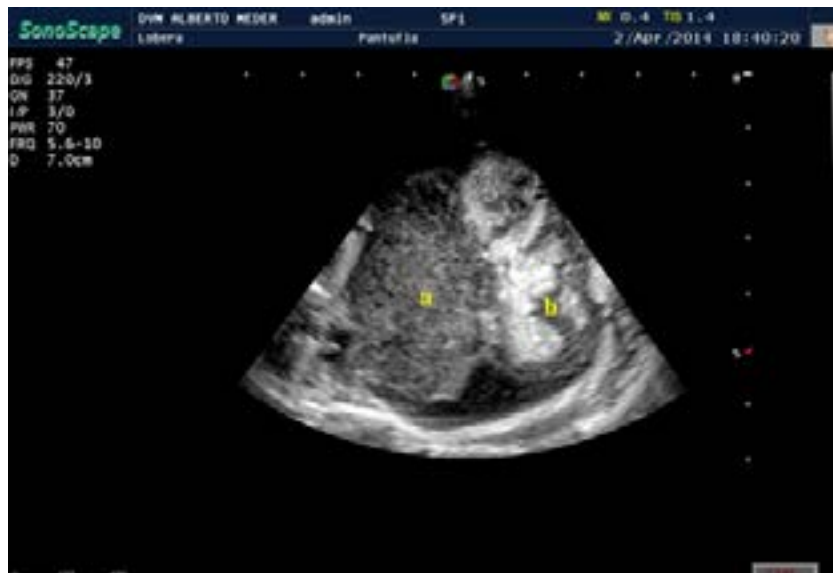


Imagen 10. Ecografía de tórax que muestra al corazón rodeado por la neoformación de tipo heterogénea, de bordes netos y ecogenicidad mixta. La flecha indica la presencia de una leve cantidad de exudado entre el pericardio y la pared interna de la neoplasia.



Imagen 11. Ídem caso anterior, pero en otro paciente felino de 1.6 años de edad. La cantidad de exudado entre pericardio y cara interna de la neoplasia era mayor, lo cual generó taponamiento ecográfico pero sin evidencias de taponamiento clínico.



Imagen 12. Necropsia del paciente felino de la Imagen 7. Se puede apreciar el aspecto interno heterogéneo, de color blanco amarillento pálido y los bordes irregulares que caracteriza a este tipo de neoplasias hematopoyéticas.

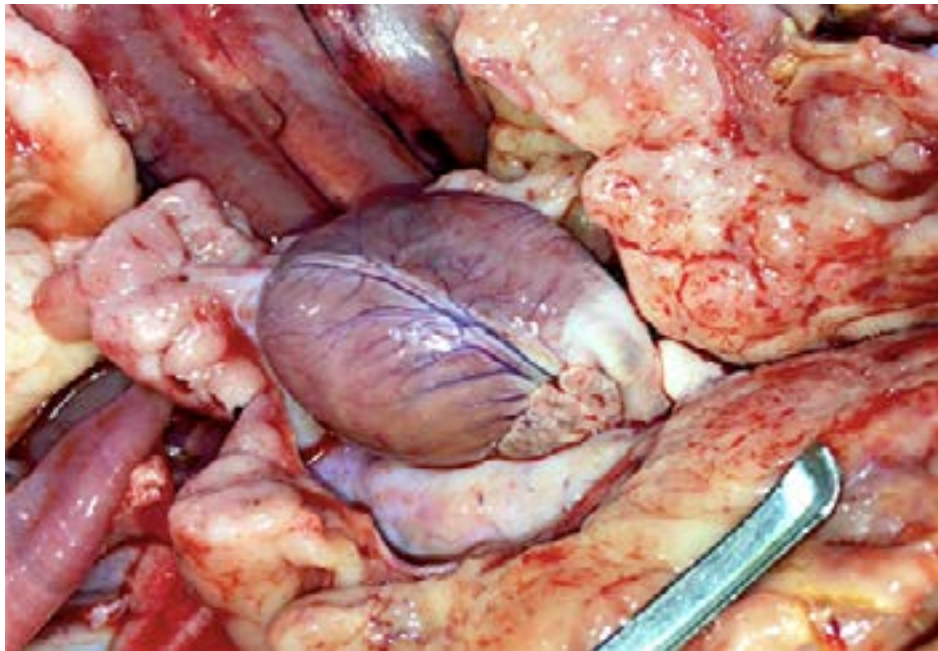


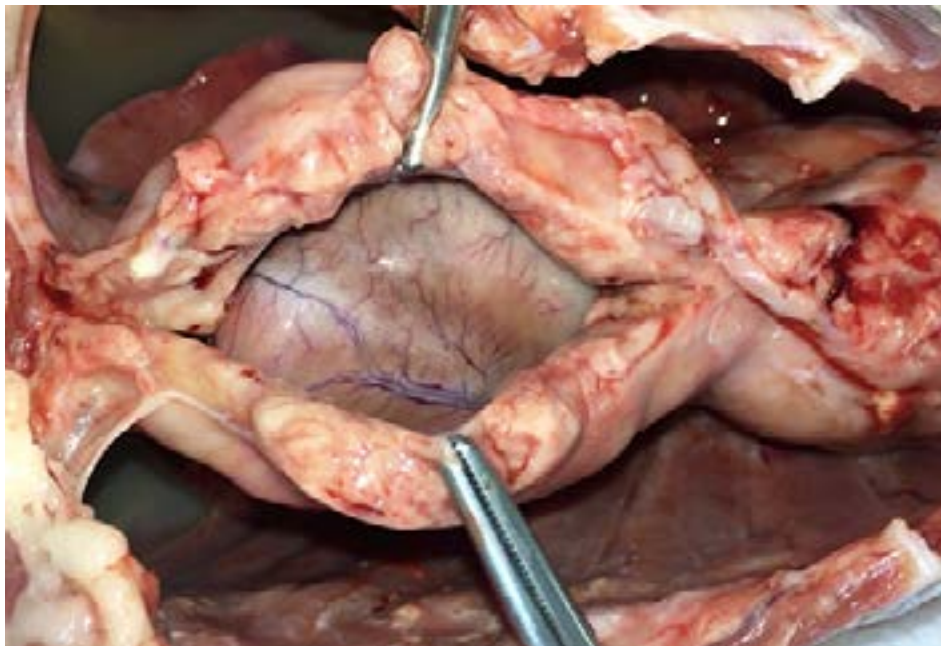
Imagen 13. Necropsia de un paciente felino de 2.8 años. Este tipo de neoplasias resultan muy infiltrativas en relación a las estructuras presentes en el mediastino. Sin embargo, la estructura cardíaca no se ve afectada más allá de la infiltración del pericardio.



Imagen 14. Necropsia de un paciente felino de 8 meses. La imagen intenta reflejar la magnitud en relación a la estructura cardíaca que pueden alcanzar este tipo de neoplasias, antes de desarrollar signos evidentes en el paciente. La tos crónica fue el resultado de este proceso en este felino.



Imagen 15. Necropsia del paciente felino de la Imagen 3. Se puede ver claramente la naturaleza infiltrativa sobre la estructura pericárdica. Situación similar presentan las estructuras que se relacionan al mediastino craneal dorsal y a la base del corazón.



El diagnóstico definitivo in vivo solo se puede lograr mediante biopsia, ya sea por medios citológicos o histopatológicos⁽¹¹⁾, identificando células linfoblásticas en la evaluación citológica del líquido pleural o aspirados de una masa mediastínica craneal⁽¹³⁾ (Imagen 16).

Se debe incluir la evaluación de laboratorio como hemograma, perfil bioquímico y análisis de orina con cultivo y antibiograma (para determinar la preexistencia de infecciones del tracto urinario que pueda representar un nido para el desarrollo de sepsis durante una quimioterapia inmunosupresora). Se debe determinar en todos los casos el estado serológico para VIF y ViLeF⁽²⁾. La evaluación física, química y por sedimento del líquido pleural colabora en el diagnóstico diferencial de los distintos tipos de derrames (Imagen 17 y 18).

Imagen 16. Citología de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) transtorácica mediada por ecografía. Se evidencia claramente el aspecto celular, la presencia de nucleolos y en escasa cantidad algunas figuras mitóticas (círculo). La muestra también presenta abundante cantidad de eritrocitos que se asocian a la activa vascularización de la neoplasia y, en parte, por error de técnica.

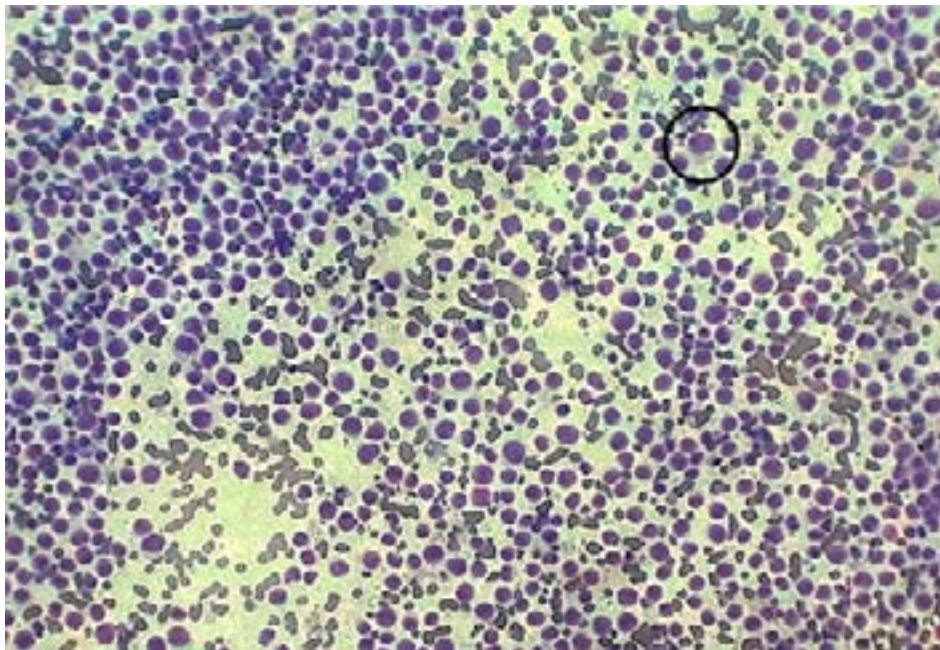
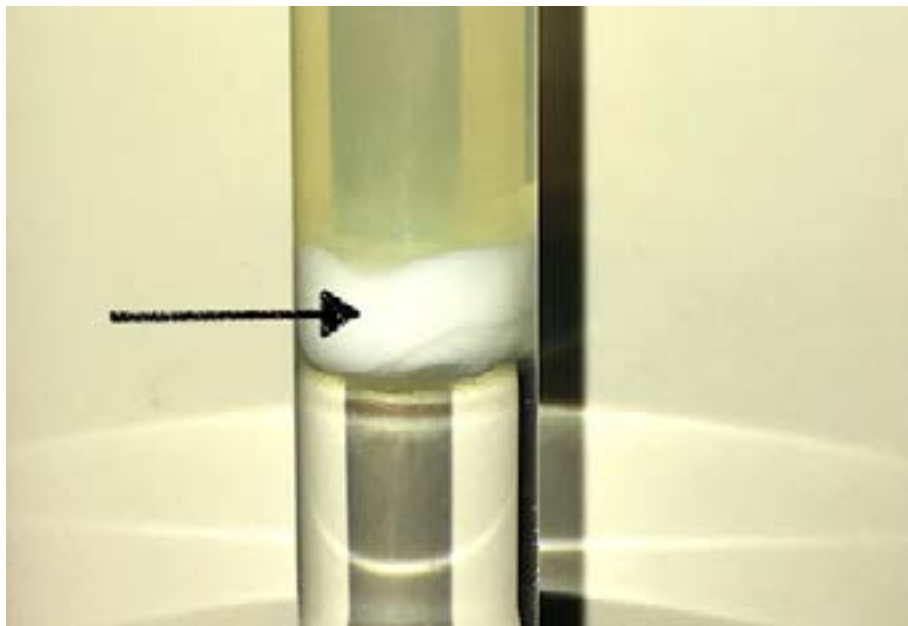


Imagen 17. Prueba de Rivalta (+++) utilizada principalmente para la determinación de exudados asociados a peritonitis infecciosa felina (PIF). La determinación de proteínas es una de las herramientas claves en la clasificación del tipo de derrame pleural. La gota dorada amarillenta (flecha) suspendida en el ácido acético revela posibilidad de ser positivo a PIF.



Imagen 18. Prueba de Heller (++++), utilizada principalmente para la determinación de proteína urinaria. La valoración cualitativa del anillo (flecha) permite cuantificar la proporción de proteína presente en derrame pleural. Los exudados pleurales se caracterizan por presentar más de 2.5 gr/dl.



Tratamiento

Las masas mediastínicas craneales en los gatos domésticos se asocian con mayor frecuencia con neoplasia y generalmente tienen un pronóstico de reservado a malo ⁽³⁾. Los

factores pronósticos más importantes para el linfoma felino son la respuesta al tratamiento y la localización anatómica de la enfermedad ⁽²⁾.

La quimioterapia sistémica es la principal modalidad terapéutica ⁽²⁾. Se han descrito diferentes protocolos de quimioterapia con resultados variables ⁽⁵⁾. La naturaleza retrospectiva de la mayoría de las investigaciones, combinada con la falta de homogeneidad respecto a información de estadificación clínica, estado retroviral, grado histopatológico y quimioterapia utilizada, ha resultado en la ausencia de consenso con respecto al tratamiento estándar ^(2, 5).

En consecuencia, aparecen muchos esquemas terapéuticos. El protocolo combinado COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisolona) produjo remisión completa en el 50 al 75% de los gatos, con un tiempo de supervivencia promedio de 2 a 9 meses. La quimioterapia con doxorubicina como agente único ha sido menos exitosa, con una tasa de respuesta del 42% y una duración de respuesta promedio de 64 días. Sin embargo, en gatos que recibieron doxorubicina como parte de un protocolo CHOP (COP más doxorubicina) se documentaron remisiones significativamente más prolongadas que en los que sólo recibieron COP ⁽²⁾.

Conclusión

De las masas mediastínicas, el linfoma es una de las neoplasias hematopoyéticas más frecuentes en los felinos domésticos jóvenes asociada al ViLeF, a diferencia de gatos adultos, los cuales tienden a padecer linfomas de tipo alimentario o intestinal sin asociación a los retrovirus felinos.

En pacientes con signos respiratorios, estas patologías deben estar dentro de nuestro abanico de diagnósticos diferenciales. El uso de métodos complementarios de imágenes y punción torácica para citología, permitirá establecer un diagnóstico definitivo y entablar el tratamiento más adecuado a fines de brindar una mejor calidad de vida, a pesar de que en la mayoría de los pacientes se considera a esta enfermedad como terminal.

Conociendo los factores que predisponen al linfoma mediastínico, es de suma importancia la prevención mediante la vacunación contra el Virus de la Leucemia Felina, principalmente en aquellos gatos con un alto riesgo de infección, es decir, animales que tienen habitualmente contacto con otros gatos, ya sea en criaderos, gatos que salen libremente al exterior o en hogares con alta concentración de felinos.

Actualmente, la vacuna contra el ViLeF tiene amplia disponibilidad a nivel mundial. Se hace necesario contemplar, en este sentido, plan sanitario completo y generar una mayor conciencia entre los médicos veterinarios y los responsables de nuestros pacientes, para de esta forma disminuir su incidencia y la presentación de linfomas mediastínicos asociados.

Bibliografía

1. Broman, MM.; Miller M.A. 2016. Pathology in Practice. In: Journal of the American Veterinary Medical Association.;248(4):381-383.
2. Brooke, F. 2014. Oncología. In: El Gato Medicina Clínica y Tratamiento, 1er Ed., Inter-Médica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, p. 929-74.
3. Camero, CM.; Neumann, ZL.; Garrett, LD. 2019. Long-term survival in six cats with mediastinal cysts. J Feline Med Surg.;21(10):998-1002.
4. Cristo, TG.; Biezus, G.; Noronha, LF.; Pereira, LHHS.; Withoef, JA.; Furlan, LV.; et al. Feline Lymphoma and a High Correlation with Feline Leukaemia Virus Infection in Brazil. J Comp Pathol [Internet]. 2019; 166:20-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.10.171>
5. Fabrizio, F.; Calam, AE.; Dobson, JM.; Middleton, SA.; Murphy, S.; Taylor, SS.; et al. Feline mediastinal lymphoma: A retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. Journal of Feline Medicine and Surgery. 2014. 16(8) p. 637-44.
6. Font, Pla X. Tumores linfoproliferativos causados por el virus. En: Clínica Veterinaria de Pequeños Animales, 1er ed. 1990. vol. 10, Barcelona, p. 52-65.
7. Moore, LE.; Biller DS. 2007. Enfermedades mediastínicas. En: Tratado de medicina interna veterinaria. 6th ed. Los Angeles: Elsevier Saunders;. p. 1266-71.
8. Nelson, R.; Couto C. 2005. Linfoma felino y canino. In: Medicina Interna de animales Pequeños. 3 ed. Ed: Inter-Médica, Buenos Aires, p. 1174-86.
9. Oura, T.J.; Hamel, PE.; Jennings, SH.; Bain, P.J.; Jennings, DE.; Berg J. Radiographic Differentiation of Cranial Mediastinal Lymphomas from Thymic Epithelial Tumors in Dogs and Cats. Journal of the American Animal Hospital Association. 2019. 55(4), p. 187-93.
10. Patterson, MME.; Marolf, AJ. Sonographic characteristics of thymoma compared with mediastinal lymphoma. Journal of the American Animal Hospital Association. 2014. 50(6), p. 409-13.
11. Pintore, L.; Bertazzolo, W.; Bonfanti, U.; Gelain, ME.; Bottero, E. Cytological and histological correlation in diagnosing feline and canine mediastinal masses. J Small Anim Pract. 2014;55(1):28-32.
12. Rick, T.; Kleiter, M.; Schwendenwein, I.; Ludewig, E.; Reifinger, M.; Hittmair KM. Contrast-enhanced ultrasonography characteristics of intrathoracic mass lesions in 36 dogs and 24 cats. Journal of Veterinary Radiology & Ultrasound. 2019. 60(1), p. 56-64.
13. Shih, JL.; Brenn, S.; Schrope, DP. Cardiac involvement secondary to mediastinal lymphoma in a cat: Regression with chemotherapy. Journal of Veterinary Cardiology [Internet]; 2014.16(2):115-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvc.2014.01.002>

14. Simon, D.; Eberle, N.; Laacke-Singer, L.; Nolte, I. Combination chemotherapy in feline lymphoma: Treatment outcome, tolerability, and duration in 23 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008. 22(2), p. 394–400.
15. Teske, E.; Van Straten, G.; Van Noort, R.; Rutteman, GR. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP) in cats with malignant lymphoma: New results with an old protocol. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2002. 16(2), p. 179–86.
16. Valli, V.; Bienzle, D.; Meuten, D. 2017. Tumores de sistema linfático. En: *Tumores en animales domésticos*. 5th ed.. p. 203–321.
17. Zotti, A.; Banzato, T.; Mandara, M.T.; Bernava, A.; Bernardini, M. What Is Your Diagnosis? thymoma cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2014. 244(3), p.1–3.