

LINFOMA EPIDURAL: UN CASO CLÍNICO.

X. Raurell, M. Laporta, D. Ortiz | Hospital Veterinari Molins.
C/ Jacint Verdaguer, 45.
08750 Molins de Rei (Barcelona).
Tel.: 93 668 57 53.
Fax: 93 680 06 91.
E-mail: vet-molins@mx2.redestb.es

RESUMEN.

Presentamos un caso clínico de linfoma extranodal con afección neurológica y ocular. También citamos las formas de presentación, diagnóstico y tratamiento del linfoma centrándonos concretamente en estas dos formas.

Palabras clave: Linfoma; Perro.

ABSTRACT.

A clinical case of nodal lymphoma with neurologic and ocular affection is presented. Its presentation forms, diagnosis and treatment are also reviewed, focusing on these two forms.

Key words: Lymphoma; Dog.

INTRODUCCIÓN.

El linfoma o linfosarcoma es la neoplasia hematopoyética más frecuente en el perro, pues se presenta en el 90 % de los perros afectados por neoplasias de este origen⁽¹²⁾.

Afecta a animales de mediana edad y cualquier raza puede estar predispuesta, aunque se ha visto una mayor incidencia en los Bóxer y Pastor alemán⁽¹²⁾.

En general, existen varias formas de presentación:

1. Multicéntrico: afección de ganglios linfáticos, hígado, bazo y médula ósea. Esta forma se presenta en el 80 % de perros con linfoma^(8, 10, 12).

2. Mediastínico: se reconoce por la presencia de una masa única en mediastino y también puede llegar a afectar a la médula ósea^(8, 10, 12).

3. Alimentario: puede presentarse de forma solitaria como una masa o bien de forma difusa o multifocal, con o sin linfadenopatía abdominal^(8, 10, 12).

4. Extranodal: puede afectar a cualquier órgano o tejido de forma aislada (cutáneo, renal, neural, ocular, nasofaríngeo)^(8, 10, 12).

También puede darse en saco pericárdico de forma difusa tanto en gato como en perro (*).

La forma extranodal se observa raramente en el perro^(8, 10).

La sintomatología está en función de la localización del tumor. En general, los perros no dan signos de enfermedad en los estadios iniciales, a diferencia de otras enfermedades que también cursan con linfadenopatía (parásitos, virus, bacterias, hongos)^(8, 10).

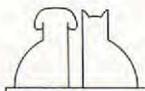
Existe una clasificación según el estadio de la enfermedad (I-V) y tiene valor pronóstico, ya que la respuesta al tratamiento está en función del estadio en que se encuentre el perro. Esta clasificación está descrita en la bibliografía^(8, 10, 12, 13). Normalmente, cuando se diagnostica un linfoma a un perro, éste se encuentra en el estadio III^(8, 12).

El protocolo diagnóstico para el linfoma debe incluir hemograma, bioquímicas, urianálisis, radiología y, sobre todo, la citología, tanto de ganglios, médula ósea como de otros órganos que puedan verse afectados.

En el hemograma podremos observar anemia normocítica normocrómica, pero en ocasiones también se dan anemias inmunomediadas y por pérdida de sangre (alimentaria)^(8, 10, 12).

La trombocitopenia puede deberse a la afección medular o bien puede ser también inmuno mediada⁽¹⁰⁾. Si junto a la trombocitopenia encontramos neutropenia, podemos asegurar que habrá afección medular^(10, 12, 13, 14). En el frotis sanguíneo podemos ver linfoblastos asociados a linfocitosis, aunque en muchos casos veremos leucopenia con linfopenia asociada a enfermedad medular^(8, 12).

(*) No descrito en la bibliografía consultada, pero constatado por los autores de este trabajo.



En cuanto a la bioquímica, prestaremos atención a los valores del calcio; en un 10-15% de perros con linfoma se observa hipercalcemia como síndrome paraneoplásico, sobre todo asociada a masas mediastínicas^(8, 10, 12). Unos valores elevados de urea y creatinina se asocian a la hipercalcemia o bien a la propia afección renal^(8, 12). Los parámetros hepáticos se elevan cuando hay afección abdominal craneal⁽¹²⁾. Otro síndrome paraneoplásico que podemos ver, es la gammapatía monoclonal^(10, 12).

Forma neurológica.

El linfosarcoma en el sistema nervioso puede afectar tanto al central como a los nervios periféricos y la sintomatología puede variar desde un simple dolor radicular hasta convulsiones, tetra o paraplejías. Puede presentarse de forma difusa o bien de forma solitaria^(8, 10, 12). La localización más común en el sistema nervioso central (SNC) es la medular extradural, aunque también puede verse situado a nivel intramedular e intradural-extramedular^(5, 7, 8, 12). Se ve más frecuentemente en la zona toracolumbar^(8, 17).

La presentación neural (medular) afecta más a los gatos que a los perros^(8, 12). El curso y la evolución suelen ser lentos y progresivos, pero en ocasiones puede observarse una presentación aguda por accidentes vasculares, como hemorragias o isquemias asociadas⁽⁸⁾.

El diagnóstico neurológico *ante mortem* lo basaremos en la imagen obtenida en la mielografía y en la citología del líquido cefalorraquídeo (LCR). También podemos usar métodos diagnósticos más sofisticados como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) o la Resonancia Magnética^(5, 7, 11).

El tratamiento de este tipo de neoplasias tiene que ir encaminado primero a una reducción relativamente rápida del tamaño del tumor para mejorar síntomas y evitar lesiones compresivas en la médula espinal adyacente. Esta reducción de la masa tumoral puede lograrse mediante radioterapia⁽¹⁶⁾.

Para conseguir resultados óptimos debemos asociarlo a la quimioterapia, pero en este caso sabemos que la mayoría de agentes quimioterápicos no pasan la barrera hemato-encefálica en concentraciones suficientes⁽⁶⁾. La citosina arabinósido y la prednisona pueden conseguir mayores concentraciones en el LCR y está descrito su uso en casos de linfomas con afección del SNC⁽⁴⁾.

A nivel medular, está descrita la utilización del metotrexato y citosina arabinósido intratecales^(6, 8).

Existe un protocolo que utiliza la citosina arabinósido intratecal a dosis de 20 mg/m², la cual hay que diluir en 2-4 ml de ringer-lactato. Se aplica en forma de *bolus* dos veces por semana hasta un total de seis tratamientos. A este protocolo se le asocia también la radioterapia⁽⁸⁾. Además, es aconsejable la quimioterapia sistémica (COP)^(8, 13, 14).

La quimioterapia vía intratecal puede asociarse a efectos colaterales tales como convulsiones y aracnoiditis⁽⁶⁾.

El uso de glucocorticoides puede disminuir el edema medular asociado al tumor, pero sólo logran una mejoría de los síntomas a corto plazo⁽⁶⁾.

Forma ocular.

Afecta generalmente a la úvea anterior y llega allí vía hematogena. Es relativamente común en perros con linfosarcoma (33-37%) y suele asociarse a otras formas extranodales^(2, 8, 10, 12).

El signo clínico más frecuente es la uveítis anterior, pero también podemos ver panuveítis⁽²⁾. Las manifestaciones oculares más frecuentes son: hifema, hipopión, sinequias posteriores y glaucoma asociados a la uveítis. Menos frecuentes son las hemorragias subretinianas e intrarretinianas^(2, 8). También puede afectar a la córnea y conjuntiva en forma de infiltrado⁽²⁾.

Las formas histológicas más frecuentes son la linfocítica y la linfoblástica⁽²⁾.

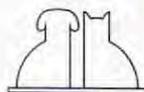
CASO CLÍNICO.

Se presenta a la consulta de nuestro hospital una hembra de Braco de 2 años de edad con paraplejía posterior; el animal intenta levantarse del tercio posterior sin apenas poder andar.

En la anamnesis, el propietario nos explica que su animal lleva 2 días muy apagado y que no anda desde hace un día.

En la inspección del paciente observamos un adelgazamiento marcado. En la exploración física del animal (mucosas, temperatura, ganglios, auscultación, palpación abdominal) no pudimos constatar más signos clínicos.

La exploración neurológica nos revela que el animal no es capaz de andar. Existe déficit severo de propiocepción en las dos extremidades posteriores. La sensibilidad profunda aún era manifiesta. El reflejo flexor era correcto y no había signo de Babinsky ni extensor cruzado.



Los reflejos espinales indicaron un síndrome de motoneurona superior (MNS) en las extremidades posteriores, siendo más evidente el reflejo patelar sobre los demás. No había atrofia muscular.

El reflejo del panículo se encontraba intacto en esta exploración. Los reflejos espinales en los miembros delanteros fueron normales y guardaba sensibilidad superficial y profunda en dichas extremidades.

En la exploración de los pares craneales se detectó una midriasis bilateral. La respuesta de amenaza estaba presente en los dos ojos, mientras que no había respuesta pupilar debido probablemente al estrés del animal y a las lesiones de retina que se describen seguidamente.

Se llevó a cabo una exploración ocular que nos evidenció la formación de un hifema en el ojo derecho (Fig. 1) y hemorragias subretinianas en el mismo ojo.

De la exploración neurológica se desprende la conclusión de que el animal sufría un problema medular localizado en la región toracolumbar (T3-L3).

Se hospitalizó al animal para proceder a un protocolo diagnóstico teniendo en cuenta el estado físico y neurológico del paciente (ver analítica de la Tabla I).

El hemograma indicó una anemia de enfermedad crónica y proteínas plasmáticas ligeramente elevadas. También llamó la atención un recuento alto de linfocitos en el diferencial. La bioquímica fue normal excepto el valor de la ALT, que estaba un poco elevado.

Una vez obtenidos estos resultados se le plantea al propietario un estudio radiológico con mielografía de la región toracolumbar y analítica del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Antes de proceder a la anestesia para la mielografía, se sometió al perro a otra exploración neurológica, y el animal ya no presentaba midriasis y seguía presentando MNS en los miembros traseros.



Fig. 1. Es frecuente encontrar uveítis anterior asociada a la forma neural; en este caso, el animal presentaba un hifema.

Previamente a la mielografía se recogió LCR a partir de cisterna magna, pero los resultados de su análisis fueron normales (Tabla I). La mielografía fue llevada a cabo mediante punción lumbar (L5-L6). La imagen obtenida fue de compresión medular de origen extradural a nivel dorsal (L-L) y lateralizada hacia la derecha (V-D) a nivel de T8-12, aunque el límite craneal de esta lesión no estaba muy bien definido (Figs. 2 y 3).

Hay varios tipos de lesiones que pueden darnos esta imagen y, por ello, teníamos que plantearnos un diagnóstico diferencial, el cual podría incluir diversos tipos de tumores entre los que figuran: linfoma, osteosarcoma, condrosarcoma, meningioma, fibrosarcoma y tumores metastásicos⁽⁷⁾.

Las exóstosis cartilagosas también pueden darnos compresión medular extradural dorsal⁽⁶⁾.

Para seguir el camino hacia el diagnóstico definitivo, se aconsejó al propietario la cirugía descompresiva (laminectomía), que además nos servía para la recolección de muestras para la anatomía patológica de una manera relativamente fácil (lesión extradural). El propietario optó por la eutanasia del animal.

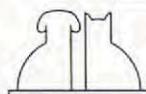
En la necropsia se demostró una masa localizada en la zona epidural a nivel de T12 (Fig. 4) y pudimos comprobar que la afección epidural llegaba a niveles más craneales que T8.

Tabla I.

| HEMATOLOGÍA | | | |
|------------------|-----------|-------------|-----|
| Hematocrito | 33% | Segmentos | 50% |
| Hemoglobina | 13,7 g/dl | Cayados | 0% |
| Glóbulos rojos | 4.970.000 | Eosinófilos | 0% |
| VCM | 66,4 | Basófilos | 0% |
| MCH | 27,57 | Linfocitos | 48% |
| MCHC | 41,52 | Monocitos | 2% |
| Glóbulos blancos | 6.400 | | |
| Plaquetas | 195.000 | | |

| BIOQUÍMICA | | | |
|-----------------------|-----------|------------|-------------|
| Proteínas plasmáticas | 8,2 g/dl | Urea | 50,7 mg/dl |
| Albumina | 4,01 g/dl | Creatinina | 0,7 mg/dl |
| ALT | 150,3 U/L | Glucosa | 154,5 mg/dl |
| AST | 173,3 U/L | Colesterol | 188,3 mg/dl |
| Fosfatasa alcalina | 79 U/L | Calcio | 10,8 mg/dl |
| CPK | 12,4 U/L | | |

| LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO | | | |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------|--------|
| Color | normal | Transparencia | normal |
| Densidad | 1.006 | Índice refracción | 1.336 |
| Coagulación | - | Test espuma | - |
| Glucosa | + | Reacción de Pandy | - |
| Sangre | - | Proteínas | - |
| Recuento celular | 2 cels/mcl | PH | 8 |
| Citología | Algunos linfocitos pequeños | Tinción tinta china | - |



Los resultados anatomopatológicos nos confirmaron el diagnóstico presuntivo de linfoma epidural. En la muestra se observaron células redondas poco pleomórficas con una relación núcleo/citoplasma muy elevada, cromatina nuclear laxa y bajo número de mitosis (1 por campo de 400) (Fig. 5). Esta población de células invadía el tejido graso adyacente pero respetaba la duramadre (Fig. 6). El fragmento de médula a nivel de la lesión epidural presentaba vacuolización difusa de axones y degeneración focal de neuronas, con citoplasma altamente basófilo y núcleo picnótico; signos debidos a la compresión secundaria. También se vieron amplias zonas de hemorragia, exudación y degeneración vascular.

DISCUSIÓN.

En general, el curso más normal de los tumores espinales suele ser progresivo y, en concreto, los extradurales pueden empezar con signos neuroló-

gicos discretos como dolor radicular o bien déficits de propiocepción⁽⁷⁾. En estadios finales, el animal puede mostrar tetra o paraplejía en función de la localización del tumor^(7, 11).

En el caso que nos ocupa, el curso y la presentación del cuadro neurológico fueron de forma subaguda, pues el animal progresó hacia la paraplejía en dos días. No obstante, el estado físico y

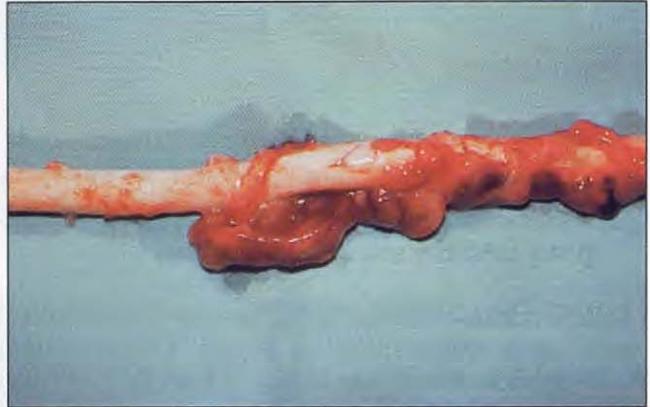


Fig. 4. Aspecto de la médula y masa extradural a nivel toracolumbar.



Fig. 2. Proyección L-L de la mielografía en la que se aprecia una desviación ventral del contraste que empieza a nivel de T12; imagen compatible con una masa extradural localizada dorsalmente.

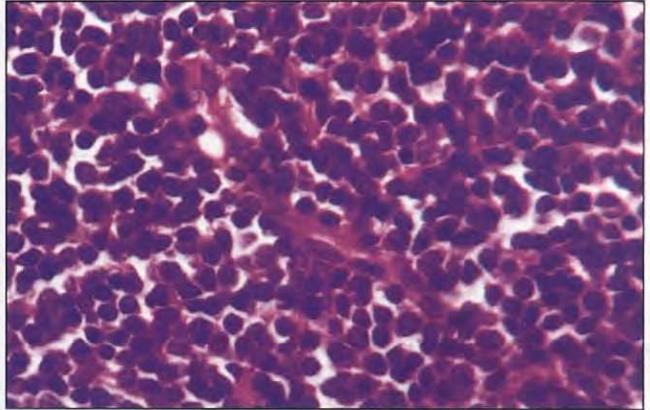


Fig. 5. Población celular obtenida en la anatomía patológica del tejido epidural a nivel de T12. Este tipo de células nos confirmó el diagnóstico de linfoma epidural. Muestra histológica cedida por el servicio de diagnóstico histopatológico Histovet.



Fig. 3. Proyección V-D. Imagen extradural lateralizada hacia la derecha que empieza a causar compresión medular en T12.

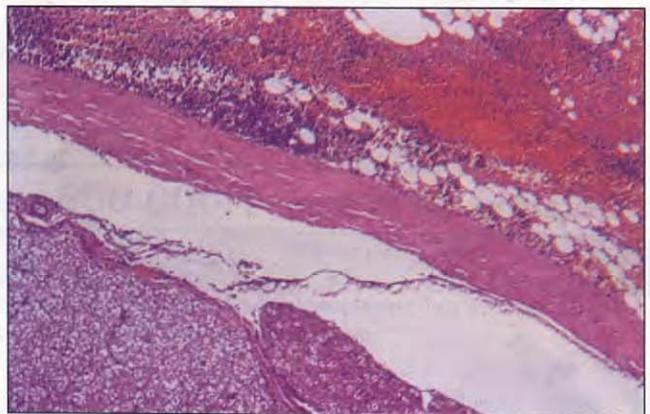
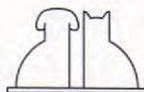


Fig. 6. Nótese que el tejido neoplásico invade por completo el tejido graso epidural, pero mantiene la estructura del tejido nervioso adyacente. Muestra cedida por Histovet.



el hemograma indicaban cierta cronicidad en el proceso. No se tienen datos de la exploración física general ni neurológica previas a la presentación aguda de los síntomas, ya que el propietario no podía controlarlo a diario.

Los hallazgos histopatológicos indicaron lesión medular secundaria a la compresión, por lo que suponemos que la perra debió presentar algún síntoma medular previo.

El motivo de esta forma de presentación en tumores medulares son los accidentes vasculares (trombosis, hemorragias) que los causan directa o indirectamente sobre la médula espinal^(6, 7).

Los signos neurológicos fueron debidos también a la mielopatía compresiva que provocaba el tumor. Se localizó a nivel toracolumbar, zona de predilección de este tipo de tumores^(8, 11).

La midriasis fue transitoria y la relacionamos más con el estrés del animal que con alguna alteración ocular o neurológica, pues al día siguiente ya respondía a la luz.

La hematología nos indicaba algún proceso de enfermedad crónica que, junto con la imagen mielográfica, podíamos asociar a algún tumor. Ni la bioquímica ni el urianálisis aportaron información específica.

En ciertos casos de linfoma meníngeo y meningitis leucémicas puede verse pleocitosis con linfoblastos^(1, 4).

En nuestro caso no había infiltración meníngea, ya que el análisis del LCR fue normal.

El diagnóstico diferencial de tumores extradurales ya ha sido mencionado en el apartado del caso clínico; no se observaron cambios en la densidad ósea vertebral, con lo que parecía poco pro-

bable la presencia de osteosarcoma o condrosarcoma.

Los meningiomas, si bien pueden dar imágenes extradurales⁽⁷⁾, lo más común es que los detectemos por la imagen intradural-extramedular y además suelen afectar a la médula cervical^(7, 11), aunque también están descritos en otras zonas de la médula. Entonces nos quedaban tres posibles tipos de tumores: linfoma, fibrosarcoma o tumores metastásicos a partir de otros órganos.

Para llegar a un diagnóstico definitivo y fiable debíamos obtener imágenes de esta lesión extradural por Resonancia Magnética y luego acceder a dicha lesión mediante laminectomía para la extracción de muestras para anatomía patológica.

El uso de la Resonancia Magnética en estos casos puede darnos una información muy valiosa y precisa, previa a la cirugía.

En este caso, la laminectomía estaba más enfocada a poder extraer muestras aunque la descompresión hubiera paliado los síntomas neurológicos del animal. El hecho de obtener muestras para la histopatología hubiera sido relativamente cómodo debido a que la lesión era extradural.

Aunque la anatomía patológica no mostraba reacciones inflamatorias ni lesiones neoplásicas intramedulares, la médula espinal en esta región presentaba vacuolización de axones y degeneración neuronal, todo ello debido al efecto compresivo del linfoma epidural.

Los tratamientos descritos no logran la total reducción del tumor, pero los síntomas pueden mejorar sustancialmente durante periodos relativamente largos de tiempo y lograr así una calidad de vida aceptable para el animal.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Braud KG. Spinal Cord Tumors. Clinical Syndromes in Veterinary Neurology, 2nd Edition, Mosby Year-Book, INC. 1994: 207-208.
2. Collins K, Moore CP. Canine Anterior Uvea; Veterinary Ophthalmology, 2nd Edition, Editado por Gelatt: 357-395.
3. Couto CG, Hammer AS. Diseases of the Lymph Nodes and the Spleen. Textbook of Veterinary Internal Medicine, Saunders Company, 1995: 1930-1946.
4. Couto CG, Cullen J, Pedroia U, Turrel JM. Central Nervous System lymphosarcoma in the dog. *J Am Vet Med Ass*, 1984; 184: 809-813.
5. LeCouteur RA. Tumors of the Nervous System; Spinal Cord Neoplasia. Small Animal Clinical Oncology, 2nd Edition, Saunders Company, 1996: 404-419.
6. LeCouteur RA, Child G. Diseases of Spinal Cord, Neoplasia. Textbook of Veterinary Internal Medicine, Saunders Company, 1995: 677-680.
7. Luttgen PJ. Neoplasm of the Spine. Diseases of the Spine, *Veterinary Clinics of North America*, July 1992, Saunders Company, 1992. 973-984.
8. Macewen EG, Young KM. Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemias. *Small Animal Clinical Oncology*, 2nd Edition, Saunders Company, 1996, 451-478.
9. Nelson RW, Couto CG. Disorders of the Spinal Cord; Neoplasia. *Small Animal Internal Medicine*, Mosby-Year Book, INC. 1992: 784-785.
10. Nelson RW, Couto CG. Lymphoma in the cat and dog. *Small Animal Internal Medicine*, Mosby-Year Book, INC., 1992: 861-870.
11. Ogilvie GK, Moore AS. Tumors of Canine Spine. Managing the Veterinary Cancer Patient, Veterinary Learning Systems Company, INC, 1995: 299-300.
12. Ogilvie GK. Lymphoma. Managing the Veterinary Cancer Patient., Veterinary Learning Systems Company, INC, 1995: 228-249.
13. Rosenthal RC. The Treatment of Multicentric Canine Lymphoma. Clinical Management of the Cancer Patient. *Veterinary Clinics of North America*, July 1990, WB Saunders Company, 1990: 1093-1104.
14. Rosenthal RC. Lymphoma in Dogs: Chemotherapy. Controversies in Clinical Oncology. *Veterinary Clinics of North America*, January 1996. WB Saunders Company 1996.
15. Vail DM, Ogilvie GK. Lymphoid Neoplasia. *Saunders Manual of Small Animal Practice*, Saunders Company, 1994: 193-199.
16. Vail DM. Recent Advances in Chemotherapy for Lymphoma of dogs and cats. *Compendium of Continuing Education*, 1993, 15: 1031-1037.
17. Wheeler SJ, Sharp NJ. Neurological Deficits in Multiple Limbs: Spinal Disorders; Neoplasia. *Manual of Small Animal Neurology*, BSAVA, 1995: 153.

