

Linfoma cutáneo

En este trabajo, se realiza una revisión de los dos tipos de linfoma cutáneo, haciendo hincapié principalmente en la especie canina y analizando los últimos avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: linfoma cutáneo, perro, gato, cuadros clínicos, terapéutica.
Clin. Vet. Peq. Anim, 28 (1): 31-37, 2008

G. Machicote¹; J. L. González²

¹Clínica Veterinaria Vilanova.
Vilanova de Arousa.
Pontevedra

²Hospital Clínico Veterinario.
Facultad de Veterinaria.
UCM

Introducción

Las reacciones linfocíticas cutáneas incluyen las neoplasias y las lesiones reactivas compuestas por linfocitos. Sin embargo, no siempre es fácil diferenciar histológicamente las proliferaciones linfocíticas de las neoplasias. La presencia de una población monoclonal es sugestiva de neoplasia, en cambio, las policlonales indican linfocitosis reactiva.

En medicina humana, las proliferaciones linfocíticas cutáneas se han descrito como:

- Linfoma epiteliotrópico (micosis fungoide)
- Síndrome de Sèzary (variante leucémica del anterior)
- Linfoma no epiteliotrópico
- Linfocitosis cutánea
- Tumor de células plasmáticas

Las neoplasias principalmente se clasifican en :

Linfoma no epiteliotrópico

Este tipo de linfoma cutáneo ha sido descrito en perros y gatos. La mayoría de estas neoplasias en perros y gatos son de células T, siendo las de células B extremadamente raras¹.

No hay predilección sexual, pero, aparentemente, sí racial¹³. Las razas más predispuestas son: Weimaraners, Bóxer, San Bernardo, Basset Hound, Setter Irlandés, Cocker Spaniel, Pastor Alemán, Golden Retriever y Scottish Terrier.

Cuadro clínico

El linfoma no epiteliotrópico es el linfoma cutáneo más común en gatos, y el menos frecuente en perros. Se presenta como nódulos rojo-violáceos solitarios o múltiples de localización dérmica o subcutánea. También se pueden presentar a modo de placas infiltrativas en cualquier parte del cuerpo. (Fig. 1)

Es rara la localización oral y el prurito, y también pueden aparecer úlceras y linfadenopatía regional. En el 20 % de los casos, puede presentarse con eritrodermia exfoliativa. Los animales afectados suelen padecer signos sistémicos.



Histopatología

Se caracteriza por la formación de masas celulares no encapsuladas en dermis y tejido subcutáneo, compuestas predominantemente por agregados perivasculares de células grandes linfoides relativamente monomórficas. La dermis superficial suele no afectarse, ni se invaden las estructuras anexales. La epidermis, generalmente, aparece ulcerada.

La resolución quirúrgica de este tipo de tumores es poco frecuente y, generalmente, el pronóstico es desfavorable, ya que metastatiza a los ganglios linfáticos regionales y órganos internos.

La supervivencia media es de cuatro meses, lográndose alargar a ocho con las combinaciones quimioterápicas clásicas¹³.

Linfoma epiteliotrópico

El linfoma cutáneo epiteliotrópico o micosis fungoide es una enfermedad poco común, con una progresión constante, caracterizada por la infiltración neoplásica linfóide de la epidermis y estructuras anexas. Fue descrito por primera vez en perros en 1972¹³.

Los linfomas cutáneos epiteliotrópicos se han descrito en perro, gato, vaca, zorro, hámster, ratones y conejos¹⁴.



Figura 1. Linfoma cutáneo no epiteliotrópico- Nódulos infiltrativos en la zona inguinal



Figura 2. Linfoma epiteliotrópico, depigmentación nasal

Las razas caninas más predispuestas, según algunos autores, suelen ser¹³: Bóxer, San Bernardo, Basset Hound, Setter Irlandés, Cocker Spaniel, Pastor Alemán y Golden Retriever.

Estudios recientes parecerían confirmar la estrecha relación entre los perros afectados por enfermedad atópica crónica y la micosis fungoide¹⁶.

La clasificación utilizada en medicina humana puede ser útil en veterinaria, principalmente, desde el punto de vista de patrones de presentación e histopatológicos.

Así, se clasifica en:

- Reticulosis pagetoide localizada (enfermedad de Woringer-Kolopp)
- Reticulosis pagetoide generalizada (enfermedad de Ketrón-Goodman)
- Micosis fungoide clásica
- Forma inmediata o d'emblée
- Síndrome de Sèzary

La micosis fungoide canina es de linfocitos T memoria CD 3+ y CD8+ en la mayoría de los casos y en algunos pueden expresar un doble CD4- y CD8- con una alta expresión de $\beta 1$ integrina (VLA-4)¹⁷.

En las pocas enfermedades felinas estudiadas, el fenotipo de los linfocitos es CD3+, CD4- y CD8-¹.

Cuadro clínico

En los perros, la forma más frecuente de micosis fungoide es la *clásica*, y, a pesar de que se suele utilizar la clasificación de los diferentes estadios de la enfermedad a partir de medicina humana, en veterinaria no suelen ser cuadros tan diferenciados, sino formas más intermedias o combinadas.

Los **parches alopécicos y las placas** suelen presentarse juntos y suelen evolucionar a tumores con cierta rapidez. Principalmente en perros, el **estadio tumoral** puede evolucionar a la afección de ganglios y otros órganos. En gatos, el estadio de parches y placas es más frecuente y evoluciona más lentamente hacia tumores.

La *forma inmediata o d'emblée* suele presentarse en perros y es la aparición primaria de **nódulos o tumores** sin los estadios previos de placas y parches.

La *reticulosis pagetoide* se caracteriza por una descamación exfoliativa con eritrodermia, alopecias, erosiones y úlceras **sin evidencia de masas palpables**. Se pueden afectar las uniones mucocutáneas y las almohadillas. Es más frecuente en perros que en gatos. En estas dos especies suele presentarse de forma generalizada, en diferentes partes del cuerpo, recordando a la enfermedad de Ketrón-Goodman.

El *Síndrome de Sèzary* se caracteriza por un cuadro clásico simultáneo de micosis fungoide con afección de ganglios

linfáticos y circulación sanguínea de células tumorales. Es una forma muy rara de enfermedad, con eritrodermia, descamación y parches alopecicos con abundante prurito. Es muy poco frecuente observar tumores en esta forma de enfermedad.

El linfoma epiteliotrópico es altamente pleomórfico en perros y gatos, por lo que es útil su clasificación en cuatro estadios clínicos:

1. Eritrodermia exfoliativa
2. Localización mucocutánea
3. Placas y nódulos solitarios o múltiples
4. Enfermedad infiltrativa y ulcerativa de la mucosa oral

Según esta clasificación, se pueden describir las siguientes lesiones:

Categoría 1 (Eritrodermia exfoliativa)

Eritema generalizado, descamación, pérdida de pigmento (Fig. 2), alopecia, parches, placas y nódulos. Hemorragias intracutáneas que parecen hiperpigmentaciones.

Las localizaciones más frecuentemente afectadas al inicio son el tronco y la cabeza, aunque esto puede variar. En la cara, las lesiones pueden presentar cierta simetría, con o sin linfadenomegalia. El prurito varía de leve a severo.

Categoría 2 (Localización mucocutánea)

Eritema, despigmentación, alopecia, infiltración irregular, erosión y ulceración.

Suelen afectarse más las uniones mucocutáneas de la cara. Aunque, a veces, solamente asienta en los labios (Fig. 3). También se puede presentar en prepucio, vulva y ano.

Categoría 3 (Placas y nódulos solitarios o múltiples)

Eritematosos, descamativos y costrosos (Fig. 4). Las erosiones y las úlceras suelen coalescer y expandirse. Los ganglios suelen afectarse en casos avanzados.

Categoría 4 (Enfermedad infiltrativa y ulcerativa de la cavidad oral)

Se afectan encías, paladar y lengua. (Fig. 5)

No siempre se pueden combinar estas cuatro categorías en la clasificación histológica, ya que pueden presentarse en diferentes estados histopatológicos o clínicos.

Es una enfermedad irremediablemente progresiva y, a pesar de las diferentes combinaciones terapéuticas, no se ha logrado prolongar mucho la vida del animal, a lo sumo dos años.

A la enfermedad se la conoce como "El Gran Imitador", ya que el gran pleomorfismo de sus signos clínicos hace que el **diagnóstico diferencial**, con sus diferentes presentaciones, sea muy amplio:



Figura 3. Linfoma epiteliotrópico afección mucocutánea con nódulo



Figura 4. Linfoma epiteliotrópico, tumores múltiples

Eritrodermia exfoliativa

- Sarna sarcóptica
- Dermatitis atópica
- Alergia alimentaria
- Vasculitis
- Trastornos de la queratinización
- Alergia medicamentosa

Localización mucocutánea

- Enfermedades autoinmunes ulcerativas
- Eritema multiforme/Necrosis epidérmica tóxica

Placas y nódulos solitarios o múltiples

- Otras neoplasias
- Enfermedades inflamatorias (granulomas)



Figura 5. Linfoma epiteliotrópico, afección de mucosa oral

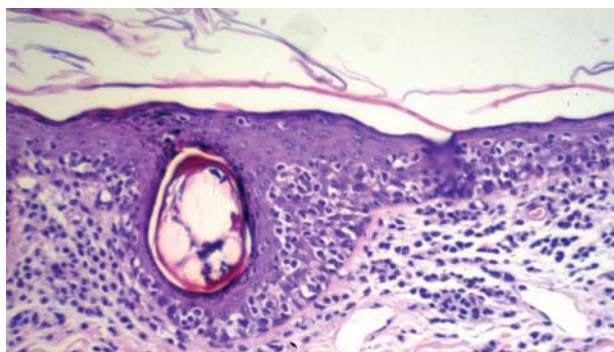


Figura 6. Histopatología linfoma epiteliotrópico

Enfermedad ulcerativa

- Estomatitis crónica
- Enfermedad autoinmune (principalmente las vesículo-bullosas)

Histopatología

La clave diagnóstica está en el gran tropismo de las células neoplásicas por la epidermis, los epitelios de las mucosas, los anexos y, principalmente, la pared del folículo (Fig. 6). Los linfocitos en la epidermis se pueden distribuir de forma difusa o discretamente en agregados como son los denominados **microabscesos de Pautrier**.

El infiltrado difuso tiende a permanecer cerca de la membrana basal. Los folículos pilosos y las glándulas sebáceas pueden obliterarse con la infiltración, la cual es muy marcada en las glándulas apócrinas.

Se puede presentar una moderada acantosis epidérmica e hiperqueratosis. En casos de ulceración, el infiltrado inflamatorio se confunde con el neoplásico. Puede haber mucinosis perifolicular. La infiltración dérmica depende del tipo o categoría del linfoma epiteliotrópico.

Tratamiento

Terapias Tópicas

Están indicadas en casos tempranos, localizados y, especialmente, cuando se manifiesta en forma de parches y placas.

Se pueden clasificar en ²:

1. Cirugía
2. Terapia Tópica
3. Fototerapia
4. Terapia fotodinámica
5. Radioterapia

La cirugía está recomendada en lesiones solitarias, descartando previamente la generalización. En algunos casos, puede ser un complemento de la quimioterapia.

La terapia tópica es muy empleada en medicina humana. En veterinaria puede ser útil, aunque sus limitaciones pueden estar en la toxicidad y peligro a la exposición, tanto para el dueño como para el animal, y su alto coste en los casos de fármacos más modernos.

Se fundamenta en el empleo de distintas sustancias:

- Corticosteroides
- Meclorothamina (no disponible en España)
- Carmustina (no disponible en España)
- Retinoides
- Imiquimod
- Fototerapia (no disponible en España)
- Terapia fotodinámica (no disponible en España)
- Radioterapia

Terapia Sistémica

Retinoides Sistémicos

Son análogos de la vitamina A naturales o sintéticos y actúan en la maduración, crecimiento y diferenciación de muchos tipos de células. El nuevo *bexarotene*, utilizado también de forma tópica, alcanza un porcentaje de éxito de alrededor de un 45%⁵. Estos porcentajes se han superado en humanos combinando esta droga con otras terapias. No existen trabajos publicados en medicina veterinaria.

Los retinoides de 1ª generación son los que tienen afinidad por receptores propios A y X, aunque más selectivamente hacia los primeros. La tretinoína, acitretina y el etretinato son sintéticos mixtos y han sido utilizados en medicina veterinaria con una respuesta del 42% según algunos estudios⁶.

Las desventajas del uso de estas drogas son la lentitud en su acción, cuando se emplean sin asociarse a otros tratamientos, y el alto coste, además de su potencial efecto teratogénico que las hace de alto riesgo en su manejo. La isotretinoína se administra a 3 mg/kg oral /día.

Denileukin Diftitox (no disponible en España)

Es una toxina proteica que combina las propiedades citotóxicas de la toxina diftérica con el bloqueo de los receptores de IL-2 de los linfocitos T. Esta sustancia lleva a la apoptosis de los linfocitos. No existen estudios contrastados del uso de este fármaco en animales¹.

Ácidos Grasos

La suplementación con omega 3 y omega 6 no ha sido efectiva en su uso en medicina humana. Sin embargo, en medicina veterinaria se ha observado cierta efectividad del uso de altas dosis de ácido linoleico en forma de aceite de cártamo.

Al ser de toxicidad muy baja, su uso puede ser muy interesante y se necesitan más estudios en combinación con otras drogas¹.

Ciclosporina

Aunque existen pocos estudios, parece que no es una droga efectiva⁷.

Interferón

El interferón alfa ha sido descrito en el manejo paliativo de estados avanzados de enfermedad en el hombre. En el perro existen algunos estudios de su uso a dosis de 1,5 millones de unidades/metro², subcutáneo, tres veces por semana con algo de eficacia.

Quimioterapia Sistémica

Son el tipo de fármacos que más se suele utilizar en veterinaria, ya que, en general, la enfermedad se diagnostica en estados avanzados. Se pueden hacer terapias combinadas.

Los agentes que se pueden utilizar solos son:

- Corticosteroides
- Lomustina
- L-asparaginasa
- Dacarbacina
- Doxorubicina
- Metotrexato

Corticosteroides

Su unión a los receptores nucleares de los linfocitos provoca la apoptosis de los mismos, lo que hace que su uso produzca una evidente mejoría clínica de los pacientes.

La prednisona oral a 0,5-2 mg/kg/día logra una remisión clara de los signos clínicos, aunque no un aumento de la supervivencia, por lo que se indica su uso combinado con drogas citotóxicas. Se inicia con una dosificación máxima que luego se va reduciendo y espaciando.

Lomustina (no disponible en España)

También conocida como CCNU, es un agente alquilante de la familia de las nitrosoureas. Actualmente, se está utilizando en diferentes tipos de cáncer, tanto canino como felino. Su toxicidad es predecible, su eficacia clínica razonable y su coste no demasiado elevado en algunos países. En España es complicado acceder a esta droga, ya que no está disponible.

La toxicidad de la lomustina se debe, principalmente, a la mielosupresión, en forma de neutropenia y trombocitopenia. En algunos casos, puede producir hepatotoxicidad. En un reciente estudio piloto en perros con linfoma epiteliotrópico, se ha logrado una remisión completa de la enfermedad con una supervivencia de entre dos y quince meses.⁸ Otro estudio brinda resultados esperanzadores, con un 17% de respuesta total y un 61% parcial.⁹ En este estudio, un 29% de los perros sufrieron mielosupresión y un 86% hepatotoxicidad.

La dosis recomendada varía desde 50 a 70 mg/m² administrada por vía oral, cada 21 días, hasta la remisión.

L-Asparaginasa (no disponible en España)

Es una enzima purificada de la *Escherichia coli* que produce la apoptosis de las células malignas. Su forma encapsulada en polietilenglicol parece más efectiva, y un estudio realizado en perros con linfoma demostró una respuesta inicial en sus signos clínicos y sus lesiones, aceptable¹¹.

La dosis de la forma natural es por vía intramuscular, a 400 UI/kg. con una inyección posterior de difenidramina, a los quince minutos, para evitar el riesgo de anafilaxia.

Se ha descrito el uso combinado de estas tres últimas sustancias para el tratamiento de la micosis fungoide, empleando el siguiente protocolo¹⁰:

T0: L-Asparaginasa: 400 UI/kg intramuscular.

T0: Prednisona: 1-2/mg/kg/día vía oral, durante 1 mes. Luego la mitad de la dosis permanentemente o en días alternos.

T0: Lomustina: 60 mg/m² oral, una vez cada 21 días. Después de cuatro a seis administraciones, se puede pasar a una vez cada 4-6 semanas.

Dacarbacina

Es un agente alquilante cuyo uso se ha descrito a 1.000 mg/m², aunque sin demostrar una gran efectividad.¹

Doxorubicina

Es un antibiótico antitumoral, con acción citotóxica y posibilidad de uso en diferentes tumores. En estudios rea-



lizados en perros se ha logrado una remisión en 90 días en un 44% de los animales.¹ Se utilizó la forma liposomal, en inyección intravenosa, a 1 mg/kg cada 3 semanas. El 25% de los perros sufrió reacciones cutáneas adversas.

Protocolos de combinación

Suelen utilizarse, principalmente, en los linfomas sistémicos o en el no epiteliotrópico.

El **protocolo COP** (prednisona, vincristina, ciclofosfamida) se ha descrito en perros con linfoma epiteliotrópico con un éxito moderado¹. En otros estudios donde la lomustina falló, curiosamente, fue más efectivo el **protocolo CHOP** (COP + doxorrubicina)¹².

Un resumen de los protocolos propuestos para linfomas en general es el que se propone en la Tabla 1.

Es muy importante respetar la dosis y frecuencia de las drogas, ya que es una de las principales causas de fracaso en la inducción. En las recaídas de la enfermedad, se puede

optar, si la remisión fue completa y el tratamiento se había interrumpido, por una reinducción. El rescate con nuevas drogas se debe elegir cuando la remisión no fue completa o cuando hay recaídas durante la inducción.

En el futuro deberán hacerse más estudios sobre la combinación multimodal con diferentes estrategias terapéuticas.

Conclusiones

Para concluir, decir que es fundamental el diagnóstico precoz. Actualmente, la supervivencia lograda alcanza, en el mejor de los casos, 18 meses. La combinación de cirugía y quimioterapia puede ser una buena acción. La lomustina es una droga recientemente incorporada a los protocolos de tratamiento de diferentes tumores, y puede ser una buena alternativa en el tratamiento combinado, o no, del linfoma en el perro¹.

Agente terapéutico	%de Remisión Completa	T. de supervivencia	Supervivencia
CHOP + Asparaginasa	80-90% de remisión completa	12 meses de superv.	(25% de superv. hasta 2 años)
Doxorrubicina sola	75-85%	6 – 9	
COP	60-75%	6 – 7	(10-20% sobreviven 1 año)
Prednisona sola	50 %	1 – 2	

Tabla 1 : Protocolos terapéuticos

Title**Canine cutaneous lymphoma****Summary**

Cutaneous lymphoma represents a 3% to 8% of all canine lymphomas and a 0.2 % to 1.7 % of feline lymphomas¹, being multicentric lymphoma more frequent in the cat.

Most cutaneous lymphocytic proliferations in dogs and cats are constituted by type T lymphocytes, being type B lymphocytic proliferations very rare.

In this study a revision of both types of cutaneous lymphoma is made, mainly focusing on the canine species and analysing new advances in the diagnosis and treatment of the disease.

Key words: cutaneous lymphoma, dog, cat, clinical presentations, therapeutics.

Bibliografía

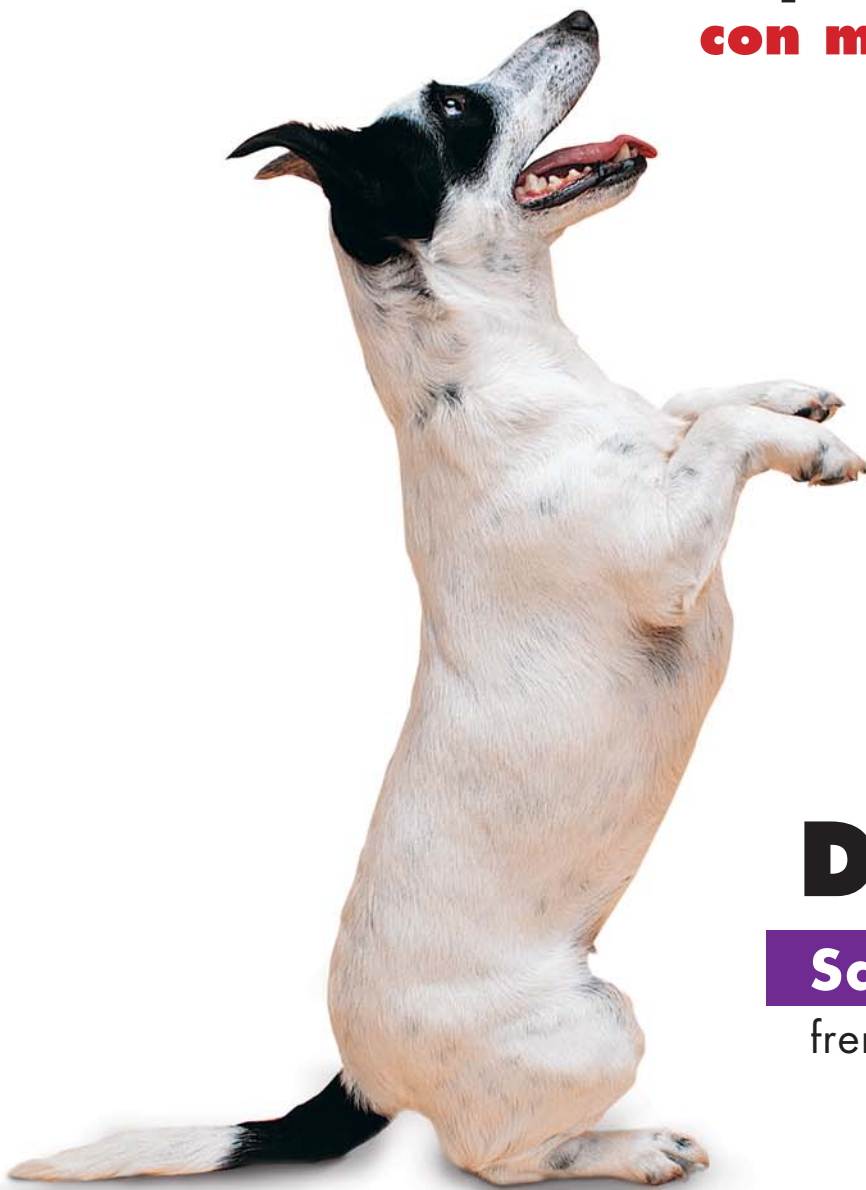
1. Gross T L, Ihrke P, Walter E, Affolter V: Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathological diagnosis. 2nd edition. Blackwell Publishing company, 2005; 37; 866-893.
2. de Lorimier LP: Updates on the Management of Canine Epitheliotropic Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2006; 36: 213-228.
3. Prescott DM, Gordon J: Total skin electron beam irradiation for generalized cutaneous lymphoma (abstract). In: Proceedings of the 24th Annual Conference of the Veterinary Cancer Society. Kansas City (MO); 2004; p. 50.
4. Barber LG: Imidazoquinolines: Immunotherapy for cutaneous viral and Neoplastic lesions. *Vet Cancer Soc Newsletter* 2005; 29(3):7-11.
5. Knobler E: Current Management strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Dermatol*, 2004; 22: 197-208.
6. Bouchard H: Epitheliotropic Lymphoma in a dog. *Can Vet J*, 2000;41(8):628-30.
7. Rosenkrantz WS, Griffin CE, Barr RJ: Clinical evaluation of cyclosporine in animal models with cutaneous immune-mediated disease and epitheliotropic lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1989;25(4):377-84.
8. Graham JC, Myers RK: Pilot study on the use of lomustine for the treatment of cutaneous lymphoma in dogs.(abstract 125). In Proceeding of the 17th Annual Forum of the College of Veterinary Internal Medicine. Chicago: 1999. p. 723.
9. Laurel E. Williams, Kenneth M. et al.: CCNU in the treatment of Canine Epitheliotropic Lymphoma. *J Vet Intern Med*, 2006;20:136– 143.
10. Collinot C, Chauveau E.: À propos d'un cas de lymphome cutané et épithéliotrope. *Informations Dermatologiques Vétérinaires – Avril* 2005.
11. Moriello KA, Mac Ewen EG, Schultz KT: PEG-I-asparaginase in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma and histiocytic proliferation dermatitis. In Ihrke PJ, Mason IS, White SD, editors. *Advances in Vet Derm*, vol 2. Oxford, UK: Pergamon Press; 1993; p. 293-9.
12. Couto GC. Cutaneous Lymphoma. In: Proceeding of the 11th Kal Kal Symposium. Vernon (CA): Kal Kal Foods, Inc, 1987; p. 71-7
13. Scott, D et al. *Small Animal Dermatology*, 6th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; 20: 1330-1342.
14. Botero CM et al. Micosis fungoide, reporte de un caso clínico, www.dover.com.co/talleres/micosis.htm
15. Ettinger S: Principles of Treatment for Canine Lymphoma. *Clin Tech in Small Anim Pract*, 2003; 18, No 2: 92-97.
16. Santoro A. et al. Investigation on the association between atopic dermatitis and the development of mycosis fungoides in dogs: a retrospective case-control study. *Vet. Derm.* 2007; 18, 101 – 106.
17. Verena K. Affolter. Round cell tumors. Workshop Skin Oncology. Bern. July 5-7 2007; 72-73.



Donde él ve
una **golosina...**



**...nosotros vemos
la protección de siempre,
con más sabor**



- Para él es una simple golosina pero en realidad se trata del nuevo Drontal Plus Sabor.
- Con los mismos componentes que Drontal Plus pero con aroma a ternera añadido.
- Mayor palatabilidad y por tanto, mayor cumplimentación del tratamiento.

**NUEVA PRESENTACIÓN
CON AROMA A TERNERA**



Sabor
Drontal® Plus

Sabrosamente eficaz

frente a los parásitos intestinales

Disponible a partir de Marzo/Abril 2008

Drontal Plus: Febantel 150mg, Pirantel (embonato) 50mg, Prazicuantel 50mg. Tratamiento de infestaciones mixtas por gusanos redondos y planos en perros. 1 com. / 10 kg. No utilizar durante los dos primeros tercios de gestación. **Presentaciones:** 2, 56, 104 y 312 comp. Reg. No 0539 ESP. Con prescripción veterinaria. **Titular de la autorización:** Química Farmacéutica Bayer, S.L.



Bayer HealthCare
Sanidad Animal