

MASAS MEDIASTÍNICAS EN EL GATO: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Vanessa Carballés Pérez
DVM, Certificada en medicina felina por la ESVPS
Diplomada en form.contínua en oftalmología por la UCM
Gattos Centro Clínico Felino
ww.gattos.net

(Charla impartida en el congreso de grupos de trabajo de AVEPA en Marzo del 2010)

El mediastino es un espacio potencial situado centralmente entre las cavidades pleurales derecha e izquierda. Está revestido a ambos lados por pleura parietal y contiene: el timo, el corazón, la porción intratorácica de la aorta, la tráquea, el esófago, los nervios vagos, ganglios linfáticos, el conducto torácico, la vena cava y los vasos y nervios que entran y salen del corazón.

Los signos clínicos asociados a los tumores mediastínicos normalmente están causados por la compresión o invasión de estructuras como grandes vasos, el conducto torácico, el esófago y la tráquea. Los signos clínicos asociados a un proceso multicéntrico, pueden señalar la afectación neoplásica de otras regiones del cuerpo, o pueden estar relacionados con síndromes paraneoplásicos.

A continuación, se describen los signos clínicos y hallazgos físicos más frecuentes en un gato con una masa mediastínica y las técnicas diagnósticas recomendadas:

1,2,3,4,5,6,7

Signos clínicos:

a) Más frecuentes: por compresión de estructuras mediastínicas

- Anorexia
- Tos
- Regurgitación
- Disnea
- Disfagia
- Taquipnea
- Edema de la cabeza, cuello o extremidades anteriores

b) Menos frecuentes: por compresión de los nervios periféricos

- Síndrome de Horner uni o bilateral
- Parálisis laríngea
- Cambios en la vocalización

Exploración física:

- Adelgazamiento
- Compresibilidad deficiente del tórax craneal
- Disminución del tono de los sonidos pulmonares
- Dolor torácico o esofágico
- Edema de la cabeza o el cuello
- Linfadenopatías periféricas

Técnicas diagnósticas:

1. Radiografía de tórax LL (laterolateral), VD(ventrodorsal) y DV(dorsoventral):

-*Ventajas:* permite evaluar tamaño, forma, grado de opacidad y posición del mediastino. Es una técnica mínimamente invasiva.

-*Inconvenientes:* necesita técnicas complementarias para conseguir un diagnóstico definitivo.

2. Ecografía torácica o transesofágica:

-*Ventajas:* permite definir la arquitectura interna de las masas como sólidas o quísticas, localizar las estructuras vasculares en relación con la masa, y es muy útil para realizar la punción ecoguiada de las masas. Es una técnica poco invasiva, y nos da información complementaria a la radiología.

-*Inconvenientes:* necesita otras técnicas complementarias para conseguir un diagnóstico definitivo.

3. Aspiración por aguja fina ecoguiada:

-*Ventajas:* permite el estudio citológico de la masa, lo que nos puede proporcionar un diagnóstico definitivo.

-*Inconvenientes:* la muestra obtenida puede no ser representativa o puede contaminarse

4. Biopsia ecoguiada mediante tru-cut:

-*Ventajas:* permite el estudio histopatológico de la masa para obtener un diagnóstico definitivo.

-*Inconvenientes:* técnica más invasiva que la aspiración por aguja fina, pero que generalmente aporta más información, ya que la muestra es de mayor tamaño y más representativa.

5. Tomografía computerizada (TC):

-*Ventajas:* proporciona un análisis detallado de las estructuras del mediastino. Útil para definir los bordes y el tamaño de las lesiones tumorales, y la colocación de agujas o instrumentos percutáneos de biopsia.

-*Inconvenientes:* incapacidad para distinguir masas mediastínicas de la atelectasia de lóbulos pulmonares adyacentes, limitada disponibilidad y necesidad de anestesia general.

6. Gammagrafía tiroidea:

-*Ventajas:* permite identificar tejido tiroideo funcional ectópico o metastático en el mediastino.

-*Inconvenientes:* no es una prueba que se utilice rutinariamente debido a su limitada disponibilidad y su especificidad y sensibilidad no es muy alta.

7. Toracoscopia:

-*Ventajas*: permite la biopsia de procesos mediastínicos, cardíacos, pulmonares y pleurales observando la muestra, por lo tanto, la muestra nos llevará a un diagnóstico definitivo, y en ocasiones se podrá extraer el tejido lesionado.

-*Inconvenientes*: es una técnica invasiva, es necesario un equipo especializado y anestesia general. Técnica que se está utilizando cada vez con mayor frecuencia en centros veterinarios especializados.

- Puntos importantes en el diagnóstico radiológico:

Radiológicamente, las masas mediastínicas se observan como opacidades torácicas en la línea media o junto a ella, que desplazan estructuras mediastínicas o torácicas adyacentes (corazón, esófago y tráquea), y suelen aumentar la opacidad en el tórax craneal.

La carina en el gato se localiza en el 6º espacio intercostal, y las masas mediastínicas craneales suelen desplazarla caudalmente. El resto de masas mediastínicas suelen desplazar la tráquea dorsalmente y hacia la derecha.

Se suele observar un ensanchamiento del mediastino, el cual, en gatos, no debe superar el grosor de la columna vertebral en una proyección radiográfica VD o DV. Si observamos un broncograma de aire dentro de una posible masa mediastínica, nos indica que se trata de una lesión pulmonar. 1

El derrame pleural puede simular una masa mediastínica, debido a la elevación asociada de la tráquea, que está causada por el desplazamiento dorsal de los pulmones. La repetición de las radiografías tras la extracción del líquido pleural, suele ser útil para distinguir un derrame pleural de una masa mediastínica. 1

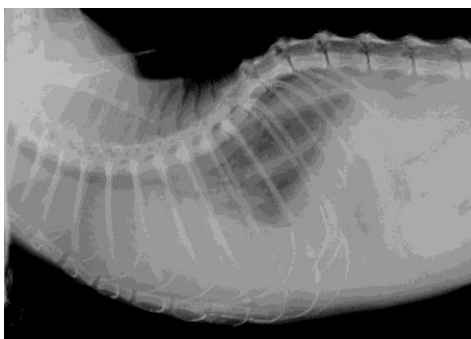


Foto 1: Derrame pleural debido a una masa mediastínica que desplaza la tráquea dorsalmente

Las masas mediastínicas se clasifican por su localización anatómica en el cuadro siguiente:

REGION AFECTADA	POSIBLES PATOLOGÍAS
Craneoventral	Linfadenopatias, absceso, timoma , tiroides ectópico, hematoma,

	granuloma, obesidad, masa vascular (aorta, v.cava craneal),neoplasia, cuerpo extraño o dilatación del esófago y masa traqueal
Craneodorsal	Linfoma , cuerpo extraño o dilatación del esófago, masa en el base del corazón, tumor neurógeno, masa paravertebral o vertebral, hematoma, linfadenopatías, estenosis aórtica, conducto arterioso persistente, absceso y masa traqueal
Perihiliar	Linfadenopatías, dilatación auricular izquierda, masa, cuerpo extraño o dilatación del esófago, masa en la arteria pulmonar principal(dilatación postestenótica), masa en la base del corazón o aurícula derecha, masa vertebral o paravertebral
Caudodorsal	Masa, cuerpo extraño o dilatación esofágica, hernia de hiato, hernia o masa diafragmática, espirocercosis, masa vertebral o paravertebral, aneurisma aórtico e invaginación gastroesofágica
Caudoventral	Hernia diaphragmática, hernia diafragmática peritoneopericárdica, abscesos, granuloma y hematoma

-ENFERMEDADES DEL MEDIASTINO:

1) NEUMOMEDIASTINO: presencia de aire en el mediastino. Puede ser espontáneo, debido a una patología respiratoria preexistente, o secundario a una lesión en el esófago, tráquea o pulmones.

2) MEDIASTITIS: ensanchamiento local y difuso del mediastino. Puede ocurrir por una perforación esofágica o traqueal, infección de tejidos blandos cervicales profundos, extensión de una infección del pericardio, el parénquima pulmonar o el espacio pleural.

Los signos clínicos más frecuentes son: taquipnea (debida a dolor torácico), disnea, tos, cambios en la voz, edema de la región cervical y regurgitación.

3) EDEMA MEDIASTÍNICO: secundario a cualquier proceso patológico que pueda provocar edema en otras zonas del cuerpo: hipoproteinemia, obstrucción linfática o venosa, vasculitis e insuficiencia cardiaca. Normalmente suele ir acompañado de derrame pleural, por lo tanto, muchas veces no se llega a diagnosticar.

4) HEMORRAGIA MEDIASTÍNICA: resultado de un traumatismo, una coagulopatía o una erosión neoplásica de los vasos mediastínicos. Si evoluciona a hemotórax, puede provocar disnea.

5) QUISTES MEDIASTÍNICOS: los quistes benignos de origen pleural, bronquial, linfático, broncogénico o tímico suelen aparecer en el mediastino de forma muy poco frecuente. La mayoría de los animales no presentan signos clínicos.

Radiológicamente puede observarse como una masa sólida en el mediastino craneal, ya que en el interior hay líquido. Un quiste puede diferenciarse de una masa sólida por ecografía.

Las neoplasias sólidas, los abscesos o los granulomas pueden tener componentes quísticos, y hay que diferenciarlos de los quistes simples; esto debe hacerse mediante ecografía y AAF y posterior citología y cultivo. Los quistes mediastínicos contienen un líquido incoloro, claro, con pocas células y de naturaleza protéica.

6) MASAS MEDIASTÍNICAS NO NEOPLÁSICAS:

Un engrosamiento del mediastino, no siempre indica la existencia de una neoplasia, ya que existen numerosos procesos que pueden provocarlo, y por lo tanto, hay que ser muy preciso en el diagnóstico:

-Piogranulomas micóticos

-Abscesos

-Linfadenopatías: las adenopatías pueden afectar a ganglios linfáticos del mediastino craneal (ventrales a la tráquea), esternal y traqueobronquial (en la bifurcación de la tráquea y los bronquios). Los ganglios linfáticos esternales drenan al abdomen, por lo que su hipertrofia suele indicar una enfermedad intraabdominal o multicéntrica.

-Hematomas

-Granulomatosis linfomatoide: proceso neoplásico/inflamatorio muy poco frecuente, de etiología desconocida, que causa linfadenopatías hiliares, masas pulmonares y derrame pleural.

-Hernias diafragmáticas

-Cuerpos extraños esofágicos

-Invaginación gastroesofágica

-Timo en animales jóvenes

-Grasa mediastínica en animales obesos

-Dilatación de las arterias pulmonares caudales derecha e izquierda

-Edema perihiliar

1

7) NEOPLASIAS MEDIASTÍNICAS:

Los tumores mediastínicos pueden originarse a partir de cualquier estructura del mediastino, tejido ectópico tiroideo o paratiroideo o de la extensión de lesiones neoplásicas en tejidos adyacentes.

Las neoplasias mediastínicas pueden ser lesiones metastáticas o componentes de un proceso neoplásico multicéntrico, y también se han descrito tumores benignos.

-Ganglios linfáticos (linfoma)

-Timo (timoma)

-Vasos principales (quimiodectoma)

- Esófago (osteosarcoma, leiomiomas, fibrosarcoma, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma). El esófago puede ser invadido por los carcinomas tiroideos, por neoplasias pulmonares o por neoplasias gástricas.
- Tráquea (ostecondroma, osteosarcoma, condrosarcoma, adenocarcinoma, linfosarcoma y carcinoma de células escamosas). Puede ser invadida también por tumores adyacentes a ella como tumores tiroideos o de la base cardiaca.
- Adenoma tiroideo y glándula tiroidea aumentada de tamaño que se introduce en el tórax
- Tejido ectópico tiroideo o paratiroideo (carcinoma tiroideo ectópico)
- Lipoma y liposarcoma

Las dos neoplasias mediastínicas más frecuentes en los gatos son el linfoma y el timoma mediastínico, por lo tanto, es fundamental su correcta diferenciación.

1,8,9,10,11

7.1. LINFOMA MEDIASTÍNICO:

El linfoma mediastínico tiene su origen en los ganglios linfáticos o el tejido tímico en el mediastino craneal. El linfoma mediastínico se asocia frecuentemente a derrame pleural, que puede impedir la visualización radiológica del tumor.

El linfoma mediastínico se ha observado con mayor frecuencia en Siameses y Orientales, gatos jóvenes (generalmente menores de 5 años) y hasta en un 75% de los casos, infectados por el virus de leucemia felina (FeLV), ya que este virus es capaz de inducir el linfoma por oncogénesis directa. ^{5,8,9,11,12}

El virus de inmunodeficiencia felina (FIV) también aumenta el riesgo de linfoma en el gato mediante oncogénesis indirecta, es decir, el virus provoca una disfunción inmunitaria que predispone a la formación de linfomas. Los gatos con FIV tienen casi 6 veces más probabilidad de experimentar linfoma que los negativos, y los gatos coinfectados por FeLV y FIV multiplican 75 veces la probabilidad de desarrollar un linfoma. ⁹

La edad de presentación del linfoma es bimodal: el primer pico ocurre hacia los 2 años, normalmente gatos FeLV positivos y el segundo pico hacia los 10-12 años, generalmente FeLV negativos. ⁹

Un estudio ha demostrado que gracias a la vacunación frente a FeLV, el aumento en la realización de test diagnósticos, y un mayor control sobre la enfermedad, ha disminuído claramente la incidencia de la infección, y a su vez, ha provocado que hayan disminuído los gatos con linfomas asociados a la infección por FeLV. También se ha observado una disminución en la incidencia de los linfomas mediastínicos respecto a los linfomas intestinales y nasofaríngeos. ¹³

Los signos clínicos y hallazgos físicos observados más frecuentemente son: disnea o taquipnea, debido al tamaño tumoral y debido al derrame pleural asociado, disfagia, regurgitación, aumento de los ganglios linfáticos de la cabeza,

cuello y las axilas, dificultad al comprimir la pared torácica anterior o palpación de una masa torácica y atenuación de los sonidos respiratorios craneales. Los signos clínicos observados menos frecuentemente son: anorexia, pérdida de peso, tos y ptialismo.

Los signos clínicos suelen ser agudos, presentes durante menos de 4 semanas.

9,11

Diagnóstico:

1) Exámen general

En un estudio realizado con 89 gatos con linfoma mediastínico, 43 de ellos presentaban evidencias de linfoma en otros lugares además del mediastino, sobre todo en los ganglios linfáticos periféricos (cabeza, cuello y axilas), intratorácicos y abdominales (incluidos los sublumbar), y de forma menos común, en el hígado, bazo y riñones. 9,11

2) Análisis de sangre: es importante vigilar signos de anemia y otras alteraciones en la hematología o la bioquímica

3) Test ELISA para el diagnóstico de los virus de leucemia (**FeLV**) e inmunodeficiencia (**FIV**)

4) Radiografías LL, VD y DV, que demuestren la masa mediastínica anterior que provoca la elevación dorsal de la tráquea y menos frecuentemente, el desplazamiento caudal de la carina.

5) Toracocentesis y análisis del líquido pleural, si se observa derrame pleural. Una masa mediastínica puede estar oculta por una efusión pleural. El drenaje de este fluido puede ser terapéutico además de ayudar en el diagnóstico, el cual suele ser un exudado con la presencia de linfoblastos. El exámen citológico suele ser diagnóstico de linfoma. 8,14,15

6) Ecografía:

6.1) Ecografía torácica: excelente método diagnóstico mediante el cual se puede observar una masa hipoecogénica difusa o de ecogenicidad mixta en el mediastino. 8,15,16

6.2) Ecografía abdominal: es importante valorar el estado de los ganglios y los órganos abdominales.

7) Biopsia o PAF ecoguiada: será necesaria para diferenciar el linfoma del timoma en gatos mayores. La PAF debe hacerse sin aspirar para evitar la contaminación de la muestra con sangre. 16,17

Tratamiento del linfoma mediastínico:

El linfoma mediastínico, se considera una de las formas anatómicas de linfoma con mejor respuesta a la quimioterapia. 11

La radioterapia es un tratamiento excelente para gatos con linfomas solitarios, porque las células linfomatosas son radiosensibles, pero teniendo en cuenta que los linfomas son neoplasias sistémicas, la diseminación del tumor ocurre semanas o meses después del diagnóstico, por lo tanto, la base del tratamiento del linfoma debe ser la quimioterapia. La cirugía también se puede utilizar para tratar linfomas localizados antes o durante la quimioterapia, pero los linfomas mediastínicos suelen ser muy invasivos, lo que dificulta su resección completa.

Los gatos con linfoma mediastínico sin invasión de otros lugares, presentan una mayor duración de la remisión y la supervivencia. El tiempo de supervivencia en gatos sin tratar es de 4 a 8 semanas.

El motivo más importante de que los gatos con linfoma tengan una menor supervivencia que los perros, es que las remisiones son de reinducción muy difícil una vez que recurre el tumor.

Además, la infección concomitante con FeLV o FIV es un factor pronóstico negativo. ^{9,11}

En un estudio realizado en Holanda, país con una baja prevalencia de infección por FeLV, con un protocolo quimioterápico COP, se observó que conseguir una remisión completa del tumor mediante la quimioterapia era un factor pronóstico positivo, ya que iba ligado a los periodos de supervivencia más largos. En este estudio, de 61 gatos, el 36% presentó un linfoma mediastínico, un 18% tenía un linfoma alimentario, un 11,5% linfoma periférico, un 13,1% linfoma nasal y un 21,3% otro tipo de linfomas.

De los 54 gatos testados, sólo 4 de ellos dieron positivo a FeLV. En un 75% de los casos se logró una remisión completa del tumor. El periodo de supervivencia de estos casos fue de 1 año en un 51,4% y de 2 años en un 37,8%, y la media de duración de la remisión fue de 251 días.

El periodo de supervivencia medio en los gatos con linfoma mediastínico fue de 262 días, y fue de 1 año en un 49,4% de los casos. Los gatos siameses tuvieron un mejor pronóstico de supervivencia y remisión que el resto de las razas.

Los gatos que no consiguieron una remisión completa con la quimioterapia, tuvieron muy pocas posibilidades de vivir más de 1 año. ¹⁸

-Protocolos de quimioterapia para el linfoma mediastínico:

En todos los protocolos, es preferible utilizar prednisolona a prednisona, ya que la prednisolona es el metabolito activo, y algunos gatos no pueden metabolizar la prednisona a prednisolona. ¹⁹

1) INDUCCIÓN DE REMISIÓN: el objetivo es hacer desaparecer el tumor, se debe examinar al gato semanalmente y se realiza un hemograma completo antes de cada dosis de quimioterapia intravenosa.

El signo de toxicidad más frecuente es la neutropenia. Los signos gastrointestinales son casi inexistentes, a veces la ciclofosfamida puede dar anorexia, y hay que utilizar estimulantes del apetito como la ciproheptadina, la mianserina o la mirtazapina. Por lo tanto, es importante vigilar que el gato mantenga su peso.

La doxorubicina puede ser nefrotóxica en gatos.

El metotrexato puede dar anorexia, vómitos y diarrea durante unas 2 semanas, por lo tanto, se recomienda usar metoclopramida cada 8 horas para los vómitos o productos que contengan subsalicilato de bismuto para tratar la diarrea.⁹

a) PROTOCOLO COAP:

-Ciclofosfamida: 200-300 mg/m² por vía oral (VO) o intravenoso (IV) cada 3 semanas

-Vincristina: 0,5 mg/m² Intravenoso (IV) una vez por semana, durante 6 semanas

-Arabinósido de citosina: 100mg/m² IV o subcutáneo (SC, es la vía más frecuente de administración, pero es dolorosa), dividido en 2 veces al día durante 2 días

-Prednisona/prednisolona: 40-50 mg/m² por VO cada 24 horas durante 1 semana, después 20-25mg/m² VO cada 48 horas durante 6 semanas

b) PROTOCOLO CHOP: (ciclo de 21 días)

-Ciclofosfamida: 200-300 mg/m² por VO o IV el día 10

-Doxorubicina: 25mg/m² o 1mg/kg el día 1

-Vincristina: 0,75mg/m² IV días 8 y 15

-Prednisona/prednisolona: 40-50 mg/m² por VO cada 24 horas durante 7 días, después 20-25mg por VO cada 48 horas del día 8 al 21

-Sulfa-trimetoprim: 15mg/kg por VO cada 12 horas

c) PROTOCOLO COP:

-Ciclofosfamida: 200-300 mg/m² por VO o IV cada 3 semanas (duración del tratamiento variable)

-Vincristina: 0,5 mg/m² IV una vez por semana, durante 6 semanas

-Prednisona/prednisolona: 40-50 mg/m² por VO cada 24 horas durante 7 días, después 20-25mg/m² VO cada 48 horas durante 6 semanas

d) PROTOCOLO CLOP:

Como el COP, pero agregando L-Asparaginasa de 10000-20000 IU/m² SC cada 4 o 6 semanas

e) PROTOCOLO DE WISCONSIN (SIN MANTENIMIENTO):

Semana 1:

-Vincristina: 0,5-0,7mg/m² IV

-Asparaginasa: 400U/kg Intramuscular (IM)
-Prednisona/prednisolona: 2mg/kg por VO cada 24 horas

Semana 2:

-Ciclofosfamida 200-250 mg/m² IV o VO
-Prednisona/prednisolona: 1,5 mg/kg por VO cada 24 horas

Semana 3:

-Vincristina 9,5-0,7 mg/m² IV
-Prednisona/prednisolona: 1mg/kg VO cada 24 horas

Semana 4:

-Doxorrubicina 25mg/m² IV
-Prednisona/prednisolona: 0,5mg/kg VO cada 24 horas

Semana 6:

-Vincristina: 0,5-0,7 mg/m² IV

Semana 7:

-Ciclofosfamida: 200-250mg/m² IV o VO

Semana 8:

-Vincristina: 0,5-0,7 mg/m² IV

Semana 9:

-Doxorrubicina: 25mg/m² IV

Semana 11:

-Vincristina: 0,5-0,7 mg/m² IV

Semana 12:

-Ciclofosfamida: 200-250mg/m² IV o VO

Semana 13:

-Vincristina: 0,5-0,7 mg/m² IV

Semana 14:

-Doxorrubicina: 25mg/m² IV

Semana 16:

-Vincristina: 0,5-0,7 mg/m² IV

Semana 17:

-Ciclofosfamida: 200-250mg/m² IV o VO

Semana 18:

-Vincristina: 0,5-0,7 mg/m² IV

Semana 19:

-Doxorrubicina: 25mg/m² IV

f) PROTOCOLO WISCONSIN MODIFICADO:

Fase 1: 6 ciclos semanales

-Prednisona/prednisolona:

Primera semana: 50mg/m² cada 24 horas por VO

Restantes: 25mg/m² cada 48 horas por VO (dar 1 día prednisolona y otro día Clorambucilo)

-Clorambucilo: 6-10mg/m²/cada 48 horas por VO

-Vincristina: 0,75mg/m² IV 1 vez a la semana durante 6 semanas

Fase 2: 5 ciclos cada 21 días

-Doxorrubicina: 1mg/kg o 25 mg/m² IV cada 3 semanas

2) PROTOCOLO DE INTENSIFICACIÓN: Si al final de la fase de inducción de la remisión no hay una remisión completa del tumor, se recomienda comenzar con un protocolo de intensificación.

-Doxorrubicina 1mg/kg IV cada 3 semanas

-Mitoxantrona: 4-6 mg/m² IV cada 3 semanas

3) PROTOCOLO DE MANTENIMIENTO: si al final de la fase 1 o fases 1 y 2, se ha conseguido una remisión completa del tumor, se inicia la fase del mantenimiento. Todos los fármacos se dan por vía oral, y la vigilancia es menos intensiva, 1 vez cada 6-8 semanas dependiendo del estado del gato.

Esta fase continúa hasta la recurrencia tumoral, donde comenzará la fase de reinducción o rescate.

a) PROTOCOLO LMP:

-Clorambucilo: 20mg/m² VO cada 2 semanas

-Prednisona/prednisolona: 20-25 mg/m² VO cada 48 horas

-Metotrexato: 2,5-5 mg/m² VO 2 o 3 veces por semana

b) PROTOCOLO 2:

-Clorambucilo: 20mg/m² VO cada 2 semanas

-Prednisona/prednisolona: 20-25mg/m² VO cada 48 horas

-Arabinósido de citosina: 200-400 mg/m² SC o Vincristina 0,5-0,7 mg/m² IV cada 2 semanas, alternándolos con el Clorambucilo

c) PROTOCOLO 3:

-Protocolo COP cada 2 semanas durante 6 ciclos, después cada 3 semanas durante 6 ciclos y posteriormente 1 vez al mes

4) PROTOCOLO DE RESCATE: se realiza cuando existe recurrencia tumoral, y se utilizan tratamientos intensivos como en la fase de inducción de la remisión, generalmente a los 6-8 meses después de iniciar la terapia de inducción. Si se obtiene una nueva remisión, se vuelve a comenzar un protocolo de mantenimiento, que suele ser una modificación de los anteriores: protocolo LMP

sustituyendo el metotrexato por citarabina, a una dosis de 200-300mg/m² SC a semanas alternas.

a) Protocolo MiC (ciclo de 21 días):

- Mitoxantrona: 4-6 mg/m² como goteo IV durante 4-6 horas el día 1
- Ciclofosfamida: 200-300mg/m² VO o IV los días 10 u 11

b) Protocolo AC (ciclo de 21 días):

- Doxorrubicina: 1mg/kg IV el día 1
- Ciclofosfamida: 200-300mg/m² VO o IV los días 10 u 11

c) Protocolo MiCA (ciclo de 21 días):

- Mitoxantrona: 4-6mg/m² como goteo IV durante 4-6 horas el día 1
- Ciclofosfamida: 200-300 mg/m² VO o IV los días 10 u 11
- Arabinósido de citosina: 200mg/m² en goteo IV durante 4-6 horas (mezclado en la misma bolsa con la Mitoxantrona) el día 1

d) Protocolo CHOP (ciclo de 21 días):

- Ciclofosfamida: 200-300 mg/m² VO o IV día 10
- Doxorrubicina: 1mg/kg IV el día 1
- Vincristina: 0,5mg/m² IV los días 8 y 15
- Prednisona/prednisolona: 20-25mg/m² VO cada 48 horas

e) Protocolo 4 (ciclo de 21 días):

- Arabinósido de citosina: 100-200mg/m² en infusión IV durante 8-12 horas
- Mitoxantrona: 4-6mg/m² en infusión IV en la misma bolsa de suero con el Arabinósido de citosina
- Dexametasona: 1mg/kg VO 1 vez a la semana

9,11,20

5) PROTOSCOLOS DE BAJO PRESUPUESTO: 9

- a) Prednisona/prednisolona: 50mg/m² VO cada 24 horas durante 1 semana, luego 25mg/m² VO cada 48 horas
- b) Clorambucilo: 20mg/m² VO cada 2 semanas
- c) Lomustina: 10 mg por gato VO cada 3 semanas
- d) Prednisona/prednisolona: 50mg/m² VO cada 24 horas durante 1 semana, luego 25mg/m² VO cada 48 horas y Clorambucilo: 20mg/m² VO cada 2 semanas
- e) Prednisona/prednisolona: 50mg/m² VO cada 24 horas durante 1 semana, luego 25mg/m² VO cada 48 horas y Lomustina: 10 mg por gato VO cada 3 semanas

7.2. TIMOMA:

Son tumores poco frecuentes que afectan sobre todo a gatos mayores de 8 años y FeLV negativos. Se trata de la malignización tumoral de las células epiteliales del timo mediante la proliferación de linfocitos maduros.

El timoma suele ser un hallazgo ocasional, si no hay signos clínicos evidentes.

La mayoría de los gatos muestran signos clínicos relacionados con la cavidad torácica o signos asociados a síndrome paraneoplásico. La disnea es el signo clínico más frecuente, que puede estar presente desde unos días hasta 1 año antes de que sea diagnosticado. También pueden observarse vómitos, regurgitación y anorexia.¹⁰

Es frecuente observar síndromes paraneoplásicos asociados al timoma; el mejor descrito es la miastenia gravis (generalizada o focal), y también polimiositis, dermatitis exfoliativa no prurítica y miocarditis.^{8,10,21}

La Miastenia gravis en los gatos con timoma está asociada a la existencia de anticuerpos anti-colinesterasa (AChRAb) circulantes en la sangre. Los signos clínicos que se pueden observar son: debilidad muscular generalizada, provocando ventroflexión marcada e incapacidad de mantenerse en pie, ptosis palpebral, reflejos oculares disminuídos, ataxia, megaesófago (provocando disfagia y regurgitación) y disfonía. Estos signos clínicos pueden progresar muy rápido en algunos gatos.

La Miastenia gravis es una enfermedad crónica autoinmune producto de la acción de anticuerpos que actúan contra el receptor de acetilcolina (AChR), destruyéndolo o modificando su estructura, interfiriendo con la transmisión neuromuscular.

La dermatitis exfoliativa provoca una alopecia seborréica no prurítica en la parte ventral del cuello, tórax, abdomen, parte medial de los muslos y patas. Algunos gatos presentan un cambio de color del pelo de naranja a blanco. Histológicamente se puede observar un infiltrado linfocítico de la piel.^{10,22,23}

Diagnóstico:

Las pruebas diagnósticas que habría que realizar serían las mismas comentadas anteriormente para el linfoma mediastínico.

Radiológicamente, los timomas se muestran como masas de tejido blando, grandes e indefinidas en el mediastino craneal ventral. Es frecuente observar la expansión e invasión de los tejidos adyacentes, pero en ocasiones, los tumores están encapsulados y son poco invasivos. Aunque es poco frecuente, se han descrito casos de metástasis.

El derrame pleural es un hallazgo frecuente, y puede dificultar la visualización del timoma. Es fundamental realizar el drenaje y posterior análisis del líquido pleural, el cual generalmente será un exudado con la presencia de linfocitos maduros y células epiteliales.

Ecográficamente suelen observarse como masas de tipo quístico, pero también pueden ser sólidas o una combinación. Presenta una ecogenicidad mixta: áreas

de hipo a anecogénicas con tejido de sostén periférico; se observan como verdaderos quistes en un corte transversal. 8,24,25

En el **análisis citológico** de las muestras obtenidas por AAF se observa:

a) Componente linfoide: población heterogénea formada por **pequeños linfocitos maduros**

b) Componente epitelial: una población de células epiteliales poligonales o fusiformes aisladas o formando láminas.

c) También pueden observarse corpúsculos de Hassall, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, macrófagos y melanocitos. 8,14,15

Es necesario realizar una **biopsia** percutánea quirúrgica o ecoguiada para emitir un diagnóstico definitivo. 24,25

El diagnóstico de miastenia gravis se puede realizar de 3 maneras:

1.- **Test farmacológico:** se puede demostrar indirectamente administrando Cloruro de Edrophonio (fármaco de acción rápida y corta que inhibe la acetilcolinesterasa prolongando la presencia de la acetilcolina en la unión neuromuscular): 0,25-0,5 mg/gato, en un gato con miastenia gravis, provoca una mejoría en la fuerza muscular durante unos minutos.

2.- **Serológico:** se mide el nivel serológico de AChRAb. Si es mayor de 0,30 nmol/litro, es diagnóstico de Miastenia gravis. Cuando hay un título menor a 10 nmol/litro, los gatos no suelen mostrar debilidad muscular, lo que dificulta mucho el diagnóstico.

Por lo tanto, se recomienda medir el nivel de AChRAb antes de la timectomía, ya que en muchos gatos los signos clínicos no son evidentes antes de la cirugía. El Timoma no es la única causa de miastenia gravis, en un estudio realizado con 105 gatos con miastenia gravis, sólo un 26% tenía un timoma. 10

3.- **Electromiografía:** es el método de elección en aquellos casos en los que los niveles de AChRAb no sean concluyentes. 10,24

Tratamiento:

La resección quirúrgica (**timectomía**) es el **tratamiento de elección** cuando exista un timoma 10,23,24, pero se han descrito recidivas y metástasis. No se recomienda el drenaje de los quistes cuando es posible la resección quirúrgica.

La posibilidad de hemorragia quirúrgica o posquirúrgica puede hacer necesaria la realización de una transfusión sanguínea.

La radioterapia puede reducir el tamaño del timoma, pero no suele producir una remisión completa y duradera, ya que sólo elimina el componente linfoide de la neoplasia, y el componente epitelial se mantiene sin modificaciones. 15

La quimioterapia también puede ser beneficiosa en timomas inoperables o en aquellos en los que la anestesia y la cirugía presenten un alto riesgo. Los protocolos serían los mismos utilizados para el linfoma: COAP, COP o CHOP, el problema de la quimioterapia sería el mismo que con la radioterapia, sólo se eliminará la población celular linfoide, por eso no se consiguen remisiones completas y duraderas. 8,10,12

Los gatos con síntomas de miastenia gravis evidentes, deberían ser tratados antes de la cirugía para evitar complicaciones quirúrgicas, como la neumonía por aspiración debido a un megaesófago o la debilidad muscular, que puede afectar a la respiración. ^{10,15}

El tratamiento se realiza mediante:

-Prednisona/lona: 1-2mg/kg cada 12 o 24 horas

-Neostigmina: 0,125mg SC cada 8 horas, como tratamiento a corto plazo, o piridostigmina: 2,4mg VO cada 12 horas, como tratamiento a largo plazo. ^{10,24,26}

Algunos gatos que no tienen signos clínicos compatibles con miastenia gravis antes de la timectomía, presentan signos clínicos evidentes tras la cirugía. Además, estos gatos pueden necesitar tratamiento durante largos periodos de tiempo tras la cirugía. ^{10,20}

Si no se puede obtener el diagnóstico definitivo de timoma o linfoma, se pueden realizar 2 opciones terapéuticas:

a) Realizar toracotomía medial y timectomía

b) Iniciar la quimioterapia para el linfoma (COP, COAP o CHOP), si no hay remisión completa (sólo parcial) dentro de los 10-14 días de iniciar la quimioterapia, la masa tal vez sea un timoma y se debe extraer quirúrgicamente. ⁸

DIFERENCIAS ENTRE EL LINFOMA Y TIMOMA MEDIASTÍNICO:

DIFERENCIAS	LINFOMA MEDIASTÍNICO	TIMOMA MEDIASTÍNICO
EDAD	Jóvenes (1-3 años)	Geriátricos(>8 años)
FELV	Positivos	Negativos
FRECUENCIA	Alta	Baja
TIPO DE MASA	-Sólida -En mediastino anterior dorsal	-Quística, sólida o mixta -En mediastino anterior ventral
SIGNOS CLÍNICOS	Disnea, taquipnea, tos, regurgitación y aumento de los ganglios linfáticos regionales	Disnea, taquipnea, tos y regurgitación
DIAGNÓSTICO	-Linfocitosis periférica -Biopsia transtorácica ecoguiada e histopatología -AAF ecoguiada -Citología: a) <u>Componente linfoide:</u> población monomórfica de células linfoides fundamentalmente inmaduras: linfoblastos. La mayoría de las	-Linfocitosis periférica -Aumento de Creatinin Kinasa -Nivel serológico de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChRAb) aunque no haya signos de miastenia gravis(MG) -Electromiografía o estimulación con Cloruro de

	células están muy vacuoladas y pueden observarse linfocitos granulosos grandes inicialmente	Edrophonio además de AChRAb si hay signos de MG o polimiositis -Biopsia transtorácica ecoguiada e histopatología -AAF ecoguiada -Citología: a) <u>Componente linfoide:</u> población heterogénea formada por pequeños linfocitos maduros b) <u>Componente epitelial:</u> una población de células epiteliales poligonales o fusiformes aisladas o formando láminas.
IMAGEN ECOGRAFICA	Ausencia de un estroma de sostén, masa hipoecogénica difusa o de ecogenicidad mixta	Ecogenicidad mixta: áreas de hipo a anecogénicas con tejido de sostén periférico, se observan como verdaderos quistes en un corte transversal
SÍGNOS PARANEOPLÁSICOS	No	-Miastenia gravis (signos neuromusculares) -Polimiositis -Dermatitis exfoliativa -Miocarditis
DERRAME PLEURAL	Sí Generalmente un exudado	Sí Generalmente un exudado
TRATAMIENTO	-Quimioterapia -Radioterapia(no presenta ventajas frente a la quimioterapia, y puede ser nociva para el paciente)	-Resección quirúrgica de la masa, si la masa es invasiva: Prednisona o COP -Radioterapia y quimioterapia: sólo eliminan la población celular linfoide, la remisión no es completa -En ocasiones se necesita realizar transfusión posquirúrgica -Si existe Miastenia gravis: Prednisona/lona (1-2mg/kg cada 12 o 24 horas), neostigmina (0,125mg SC cada 8 horas) o piridostigmina (2,4mg VO

		cada 12 horas)
PRONÓSTICO	Reservado Media de remisión de 6 meses.	Tras resección completa, bueno La media de remisión es de 6 a 36 meses

BIBLIOGRAFÍA:

1) Moore L E and Biller D S, Capítulo 216: enfermedades mediastínicas. En: Ettinger S J and Feldman E, Tratado de medicina interna veterinaria, enfermedades del perro y el gato. Volumen 2. Editorial Elsevier Saunders, Edición 2007. p 1266-1271.

2) Mertens M M, Fossum T W y MacDonald K A, Capítulo 217: Enfermedades pleurales y extrapleurales. En: Ettinger S J and Feldman E, Tratado de medicina interna veterinaria, enfermedades del perro y el gato. Volumen 2. Editorial Elsevier Saunders, Edición 2007. p 1272-1283.

3) Couto C G, Nelson R W, Capítulo 23: Manifestaciones clínicas de la enfermedad cavitaria pleural y mediastinal". En: Couto C G, Nelson R W, Medicina interna de animales pequeños volumen 1. 3º edición. Inter-médica editorial. Edición 2005, p 336-341

4) Couto C G, Nelson R W, Capítulo 24: Métodos de diagnóstico para el Mediastino y la Cavidad pleural. En: Couto C G, Nelson R W, Medicina interna de animales pequeños volumen 1. 3º edición. Inter-médica editorial. Edición 2005, p 342-347

5) McCarthy G M, The cyanotic cat. In: Rand J, Problem-based feline medicine. Editorial Saunders Elsevier. Edición 2006, p 109-123

6) Mason R A, The cat with hydrotorax. In: Rand J, Problem-based feline medicine. Editorial Saunders Elsevier. Edición 2006, p 71-89

7) Mason R A and Rand J, The dysneic or tachypneic cat. In: Rand J, Problem-based feline medicine. Editorial Saunders Elsevier. Edición 2006, p 47-70

8) Couto C G, Nelson R W, Capítulo 81: Aproximación al paciente con masa. En: Couto C G, Nelson R W, Medicina interna de animales pequeños volumen 2. 3º edición. Inter-médica editorial. Edición 2005, p 1188-1190

- 9) Couto C G, Nelson R W, "capítulo 82: Linfoma felino y canino. En: Couto C.G., Nelson R.W. Medicina interna de animales pequeños volumen 2. 3º edición. Inter-médica editorial. Edición 2005, p 1191-1201
- 10) Moore A S and Ogilvie G K, Chapter 49: Thymoma, Mesotelioma, and Histiocitosis. In: Moore A S and Gregory Ogilvie G K, Feline Oncology: a comprehensive Guide to Compassionate Care. Editorial Veterinary Learning Systems Edición 2001, p 389-395
- 11) Moore A S and Ogilvie G K, Chapter 36: Lymphoma. In: Moore A S and Gregory Ogilvie G K, Feline Oncology: a comprehensive Guide to Compassionate Care. Editorial Veterinary Learning Systems Edición 2001, p 191-219
- 12) Smith A, "Cranial mediastinal masses: diagnosis and therapy". 21 ST Annual American College of Veterinary Internal medicine. Conference 2003
- 13) Louwerens M, Cheryl A London, Niels C Pedersen, Leslie A Lyons, Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era, Journal of veterinary internal medicine
Volume 19 May-June, 2005, pag 329-325
- 14) BROOKS W C, *Prednisone/Prednisolone*. The Pet Pharmacy. Artículo web.
- 15) Couto G, Conferencia patrocinada por Cardiovet. Temas críticos seleccionados sobre cáncer. Madrid, Febrero del 2007
- 16) Gaschen F P y Teske E, Capítulo 189: Síndromes paraneoplásicos. En: Ettinger S J and Feldman E, Tratado de medicina interna veterinaria, enfermedades del perro y el gato. Volumen 1. Editorial Elsevier Saunders, Edición 2007. P 790-795.
- 17) Página web: www.miasteniagravis.es, asociación de Miastenia de España
- 18) 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., 2002 Mar-Apr; 16(2):pages179-186
- 19) Spadavecchia C, Jaggy A, Thymectomy in a cat with myasthenia gravis: a case report focusing on perianaesthetic management, Schweiz Arch Tierheilkd. October 2008, p 515-518.

20) Julia C Zitz, Stephen J Birchard, Guillermo C Couto, Valerie F Samii, Steven E Weisbrode, Gregory S Young, Results of excision of thymoma in cats and dogs: 20 cases (1984-2005), Journal of the American Veterinary Medical Association, Volume 232, April 2008, p 1186-1192

21) Janean L Fidel, Indira S Pargass, Michael J Dark, Shannon P Holmes. Granulocytopenia associated with thymoma in a domestic shorthaired cat, Journal of the American Animal Hospital Association, 2008 Jul-Aug, p 210-217.

22) S Rottenberg, C von Tscharner, P J Roosje, Thymoma-associated exfoliative dermatitis in cats, Veterinary Pathology. July 2004; 41(4):429-33.

23) B Smits, M M Reid, Feline paraneoplastic syndrome associated with thymoma, New Zealand Veterinary Journal. October 2003; 51(5):244-7.

24) Paddy Mannion, Transthoracic Ultrasound and Biopsy, American College of Veterinary Medicine, 2003

25) Annette N Smith, Cranial Mediastinal Masses: Diagnosis & Therapy, American College of Veterinary Medicine, 2003

26) Gores BR, Berg J, Carpenter JL, Aronsohn MG, Surgical treatment of thymoma in cats: 12 cases (1987-1992), Journal of American Veterinary Medical Association. 1994 Jun 1; 204, pages1782-1785