

Signos neurológicos asociados a pacientes caninos con linfoma

Adriana Patricia Suraniti¹ / Liliana R. Gilardoni² / Graciela Mira³ /
Jorge Guerrero⁴ / Marcela Edith Pereira⁵ / María Mercedes Fidanza⁶ /
Elsa Graciela Maubecin⁷ / Adriana Duchene⁸ /
Eduardo Alberto Tonelli⁹ / Mary Marcondes¹⁰

- 1 Médica veterinaria. Especialista en docencia universitaria con orientación en ciencias biológicas y veterinaria. Especialista en Clínica Médica de Pequeños Animales, Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Buenos Aires. Coordinadora de la unidad de Neurología.
✉ asuraniti@fvet.uba.ar
- 2 Médica veterinaria. Profesora de Semiología-Medicina I y de Inmunología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- 3 Médica veterinaria. Especialista clínica. Médica de Pequeños Animales, Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, Área de Laboratorio, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
✉ gmira@fvet.uba.ar
- 4 Médico veterinario. Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, Área de Cirugía, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.
✉ jguer@fvet.uba.ar
- 5 Médica veterinaria. PhD. Profesora de Patología Clínica y Enfermedades Médicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
✉ mpereira@fvet.uba.ar
- 6 Médica veterinaria. MSc. Profesora, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
✉ merfi@hotmail.com
- 7 Médica veterinaria. MSc. Profesora, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
✉ emaubecin@fvet.uba.ar
- 8 Médica veterinaria. Directora del Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, Área de histopatología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.
✉ duchene@fvet.uba.ar
- 9 Médico veterinario. MSc. Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Buenos Aires.
✉ eatonelli@yahoo.com.ar
- 10 Profesor adjunto. MSc, PhD. Livre-docente em Clínica Médica de Cães e Gatos. Faculdade de Medicina Veterinária, UNESP, Araçatuba.

Resumen

El cáncer altera las estructuras o las funciones de órganos vecinos por su simple presencia, con las consiguientes manifestaciones clínicas; pero también produce efectos nocivos en órganos distantes. Estas alteraciones clínicas inducidas por la acción no invasiva del tumor son de gran diversidad clínica y se conocen como síndromes paraneoplásicos. En el presente trabajo se describen cuatro casos de pacientes caninos con alteraciones neurológicas asociadas a linfadenopatía superficial generalizada.

Palabras clave: síndrome paraneoplásico, cáncer, tumor, linfoma, canino, neurología.

Neurological Symptoms Associated to Canine Patients with Lymphoma

Abstract

Cancer alters the structure or functions of adjacent organs with their sole presence, and subsequent clinical manifestations, but can also cause harmful effects in distant organs. These clinical changes induced by non-invasive tumor action are of great clinical diversity and are known as paraneoplastic syndromes. This paper describes four cases of canine patients with neurological disorders associated to generalized superficial lymphadenopathy.

Keywords: Paraneoplastic syndrome, cancer, tumor, lymphoma, canine, neurology.

Sinais neurológicos associados a pacientes caninos com linfoma

Resumo

O câncer altera as estruturas ou as funções de órgãos vizinhos por sua simples presença, com as consequentes manifestações clínicas; mas também produz efeitos nocivos em órgãos distantes. Estas alterações clínicas induzidas pela ação não invasiva do tumor são de grande diversidade clínica e são conhecidas como síndromes paraneoplásicas. No presente trabalho descrevem-se quatro casos de pacientes caninos com alterações neurológicas associadas à linfadenopatía superficial generalizada.

Palavras chave: síndrome paraneoplásica, câncer, tumor, linfoma, canino, neurologia.

INTRODUCCIÓN

En algunos pacientes con cáncer se observan signos neurológicos que no pueden ser explicados por la invasión de células neoplásicas al sistema nervioso, así como tampoco por la presencia de infecciones, trastornos de coagulación, encefalopatías metabólicas o por efectos tóxicos del tratamiento antineoplásico (1).

Estos procesos son denominados “síndromes paraneoplásicos” o “efectos remotos del cáncer en el sistema nervioso” (2, 3). La manifestación de alteraciones clínicas puede ser el primer signo de la presencia de cáncer en el paciente. En ciertos pacientes estas alteraciones pueden ser tan severas, que impiden o complican la terapia del tumor primario (4, 5).

Hasta el momento, en medicina veterinaria no se conoce exactamente la forma en que el cáncer afecta al sistema nervioso, como tampoco la prevalencia de dichas alteraciones neurológicas (6, 7). Los signos neurológicos paraneoplásicos pueden provenir tanto del sistema nervioso central (cerebro, médula espinal), como de nervios periféricos (neuropatías periféricas) (8, 9). En caninos, el signo paraneoplásico neurológico de frecuente presentación es la neuropatía periférica (10, 11).

El linfoma, la leucemia mielomonocítica, el insulino, el adenocarcinoma prostático y pancreático son los tumores caninos más frecuentemente relacionados a neuropatías periféricas dolorosas (12, 13). La hiperalgesia (dolor) se manifiesta con modificaciones de la conducta y marcadas alteraciones fisiológicas. Por tal motivo, el tratamiento que se debe iniciar debe estar dirigido al paciente en conjunto, y no solo tratar las alteraciones clínicas paraneoplásicas a fin de mantener y promover una adecuada calidad de vida. La electroanalgesia

es un método fisioterapéutico de gran utilidad para aliviar el dolor en pacientes con signos paraneoplásicos (14).

La señal nerviosa que transmite la sensación de dolor desde el sitio de emisión hacia el cerebro es de tipo bioeléctrico. Las fibras D y C son las responsables de conducir la sensación de dolor, mientras que las B, de mayor sección y mayor velocidad que las anteriores, son las responsables de inhibir el dolor. Dicha transmisión dolorosa puede ser bloqueada mediante el uso de corrientes eléctricas inhibitorias, reduciéndose de esta manera la utilización de técnicas invasivas. Por la “Teoría de la compuerta”, postulada por Melzack y Wall (15), se descubren nuevos métodos analgésicos no invasivos. La electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS) es una técnica prácticamente libre de contraindicaciones y efectos colaterales (7).

DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Se presentaron a consulta cuatro caninos, mestizos, hembras de 8 a 15 años, de 10 a 22 kg de peso, con cuadriparesia no ambulatoria progresiva de 10 a 30 días de evolución. Los propietarios describieron que los caninos desarrollaron anorexia parcial y letargia en los últimos días.

Durante el examen físico general se detectó la presencia de linfadenopatía superficial generalizada. Uno de los caninos presentaba signos dérmicos tales como eritema pruriginoso generalizado y escamas, en una forma de eritrodermia exfoliativa, algunas ulceraciones mucocutáneas, especialmente en cavidad bucal (figura 1) con despigmentación, y múltiples placas y nódulos ulcerados. No se observaron anomalías significativas en el examen ortopédico.

Figura 1. Linfoma cutáneo canino



En el examen neurológico se observó déficit propioceptivo y motor, hiporreflexia e hipotonía en los cuatro miembros, y sensibilidad superficial conservada (16). Se solicitaron los siguientes estudios: hemograma, perfil bioquímico (urea, creatinina, glucemia, GPT, GOT, FAS, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, colesterol, calcemia), test serológicos de neosporosis y toxoplasmosis (aglutinación directa e inmunofluorescencia indirecta), distemper, hormonas tiroideas (TSH y T4 libre), radiografía de columna cervical con incidencia latero-lateral y en flexión (bajo sedación). Se realizó biopsia por punción con aguja fina de linfonódulos poplíteos y preescapulares. Los extendidos fueron

teñidos con tinción Giemsa y Tinción 15, realizándose una evaluación del tipo celular (8).

Se efectuaron estudios electromiográficos (EMG) bilaterales en los músculos bíceps, tríceps, cuádriceps femoral, y se evaluó la velocidad de conducción nerviosa motora (VCNM) bilateral en los nervios cubital y tibial (17, 18).

RESULTADOS

El hemograma mostró un cuadro de anemia normocítica normocrómica regenerativa en tres caninos. Los valores de las determinaciones de bio-

química sanguínea se mantuvieron dentro de los parámetros normales en todos los pacientes, a excepción de la calcemia. La relación Ca/albúmina (VN: 8-12 mg/dl) estuvo aumentada en los cuatro caninos: 12,6 mg/dl; 13,8 mg/dl; 14,1 mg/dl y 15,1 mg/dl (5, 8).

Los tests de neoplasia, toxoplasmosis y de distemper fueron negativos en todos los casos. Los perfiles tiroideos se encontraron dentro de los valores normales. Las radiografías de la columna cervical no mostraron anomalías significativas.

La citología de los linfonódulos en los cuatro caninos mostró que más del 80% de las células eran linfoblastos, dato confirmatorio de linfoma linfoblástico. También se observó la presencia de mitosis y alteraciones nucleares de tamaño y forma (4, 9).

En la EMG se obtuvieron trazados conservados. Las VCNM arrojaron valores menores a 40 m/seg (VN: 40-60 m/seg), siendo estos resultados compatibles con polineuropatía, que corresponde a los signos clínicos neurológicos descritos.

Frente al diagnóstico de linfoma linfoblástico se realizaron radiografías de tórax y ecografía abdominal en los cuatro pacientes para determinar la extensión del tumor. Al no observarse compromiso interno se instauró el tratamiento.

TRATAMIENTO

Se implementó el protocolo COP: ciclofosfamida, vincristina y prednisolona (6, 19) complementándose con electroanalgesia como fisioterapia. La electroanalgesia es una técnica puntual (7) basada en la aplicación de impulsos eléctricos a través de la piel, mediante la colocación de electrodos conectados a un generador de impulsos eléctricos. El impulso eléctrico puede modificarse manejando

ciertos parámetros tales como intensidad, frecuencia, duración y ancho de pulso.

Al mes del inicio de la quimioterapia se observó no solo una remisión completa de los linfonódulos afectados sino también de los signos neurológicos en dos de los casos, y remisión parcial en el restante que presentó una ataxia moderada de los miembros pélvicos (19).

DISCUSIÓN

El cáncer y los tratamientos antineoplásicos pueden alterar la función de los nervios periféricos. Ciertos autores correlacionan la polineuropatía con la neurotoxicidad de las drogas oncológicas (6, 9, 20, 21), o con la interrupción de la neurotransmisión relacionada con el tumor (20, 22, 23). Ninguno de los cuatro pacientes había recibido medicación oncológica ni se observó interrupción de neurotransmisores.

Por diferentes métodos complementarios solicitados se descartaron las otras posibles causas de polineuropatías, tales como hipotiroidismo, toxoplasmosis y neoplasia.

La electroanalgesia es la única técnica física que no incrementa la circulación, reduciendo de esta manera el riesgo de metástasis iatrogénicas.

CONCLUSIONES

Si bien la frecuencia de presentación de síndrome paraneoplásico neurológico en caninos es baja, debe tenerse en cuenta que la presentación de signos neurológicos puede ser solo la parte visible de una patología oncológica de base. Por esto es necesario incluirlo dentro del diagnóstico diferencial en pacientes que presenten los signos clínicos y neurológicos descritos.

REFERENCIAS

1. Inzana KD. Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34:1453-1467.
2. Braund KG. Remote effects of cancer on the nervous system. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1990;5:262-270.
3. Chrisman CL. Seizures. En: *Problems in Small Animal Neurology*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991.
4. Jain NC. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 2000.
5. Fenner W. Enfermedades encefálicas. En: *Ettinger, Tratado de medicina veterinaria*. Madrid: Elsevier; 1997.
6. Ogilvie GK, Moore AS. *Managing the veterinary cancer patient*. Trenton (NJ): Veterinary Learning System; 1995.
7. Ogilvie GK. Paraneoplastic syndromes. In the *North American Veterinary Conference*; 1999.
8. González M, Esarte M, Micciullo V, Mira G. Síndromes paraneoplásicos: alteraciones hemostáticas. *Revista Veterinaria Argentina* 2003; XX(194):312-317.
9. Greenee PG, Filipa DA, Quimby FW et ál. Lymphomas in dogs: A morphological, immunological and clinical study. *Cancer* 1990;66:480.
10. Braund KG, McGuire JA, Amling KA et ál. Peripheral neuropathy associated with malignant neoplasms in dogs. *Vet Pathol* 1987;24(1):16-21.
11. Soare T, Noble U, Hetzel S, Fonfara A. Paraneoplastic syndrome in haemophagocytic histiocytic sarcoma in a dog. *Journal of Comparative Pathology*. Available online 7 July 2011, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021997511000909>.
12. Waterhouse DM, Natale RB. Breast cancer and paraneoplastic cerebellar degeneration. *Cancer* 1991;68:1835-1841.
13. Helfand SC, Kisseberth WC. *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th ed. Wiley-Blackwell Publishing; 2010.
14. Gaschen FP, Teske E. En: *Ettinger, Tratado de Medicina Interna Veterinaria*, 6a ed.; 2007(1):790-795.
15. Melzack R. Recent concepts of pain. *J Med* 1982;13(3):147-160.
16. Villiers E, Dobson J. Multiple myeloma with associated polyneuropathy in a German shepherd dog. *J Small Anim Pract* 1998;39(5):249-251.
17. Dyer KR, Duncan ID, Hammang JP et ál. Peripheral neuropathy in two dogs: correlation between clinical, electrophysiological and pathological findings. *J Small Anim Pract* 1986;27:133-146.
18. Schrauwen E, van Ham LML, Desmidt M et ál. Peripheral polyneuropathy associated with insulinoma in the dog: clinical, pathological, and electrodiagnostic features. *Prog Vet Neurol* 1996;7(1):16-19.
19. Pereira ME, Maubecin EG, Fidanza MM, Márquez AG, Mira GA. Protocolos terapéuticos para el tratamiento del linfoma canino. *Revista de Medicina Veterinaria* 2005;86(4):163-165.
20. Braund KG. Remote effects of cancer on the nervous system. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1990;5:262-270.
21. Hamilton TA, Cook JRJ, Braund KG et ál. Vincristine induced peripheral neuropathy in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1991;198(4):635-638.
22. Gilardoni LR, Suraniti AP. *Evaluación clínica neurológica de perros y gatos*. Agroveter; 2005.
23. Micheli F, Nogués N, Asconapé J, Pardal M, Biller J. *Tratado de Neurología Clínica*. Bogotá: Panamericana; 2002.

