Enfermedad de tracto respiratorio superior causada por neoplasia.

**Historia, Anamnesis y Examen Clínico.**

Un gato doméstico de pelo corto castrado macho de 10 años, completamente vacunado, se presentó con historia de estornudos, apetito reducido y ojo derecho lloroso durante siete semanas. Ocasionalmente se había observado una ligera secreción de sangre por la fosa nasal derecha.

Ya había sido tratado, sin mejoría, con comprimidos de doxiciclina (10 mg / kg diarios VO) y pomada oftálmica de aureomicina dos veces al día como tratamiento empírico.

Se habían realizado hemogramas y bioquímicos que mostraban un aumento del nivel de proteína total de 87 g / l (rango de referencia 55-78), nivel sérico de urea de 11,5 mmol / l (rango de referencia 3,5-8) y anisocitosis leve.

Los propietarios reportaron comportamientos anormales. El gato se escondía en lugares inusuales, lo que sugiere dolor o estrés. El examen físico reveló pérdida de peso (0,9 kg en el último mes), condición corporal de 3/9 (peso 3,9 kg) y anomalías del ojo derecho. La evaluación del tímpano no reveló abultamiento ni decoloración. Había conjuntivitis severa del ojo derecho, distensión del conducto lagrimal, un punto blando sobre los huesos nasales y protrusión del globo ocular. El resultado de la prueba de respuesta a amenazas fue positivo y el ojo tenía un parpadeo normal y reflejos pupilares directo e indirecto en ambos ojos. La prueba de Schirmer mostró resultados de 20 y 22 mm / min en ojo izquierdo y derecho respectivamente, lo que se consideró normal. El fondo de ojo parecía sano en ambos lados. La tinción con fluoresceína no reveló ninguna ulceración de la córnea. La medición de la presión intraocular no estaba disponible. La auscultación de pulmones y corazón no reveló ninguna anomalía. La frecuencia cardíaca fue de 170 latidos por minuto. No se notó aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. La temperatura rectal fue de 38ºC.

**LISTA DE PROBLEMAS**

* Pérdida de apetito, pérdida de peso, condición corporal reducida
* Estornudos, epífora & conjuntivitis en ojo derecho, sangrado narina derecha
* Hiperproteinemia, uremia & anisocitosis leve
* Cambios comportamentales

**Lista inicial de diagnósticos diferenciales**: neoplasia, infección, rinosinusitis crónica, cuerpo extraño y enfermedad de la raíz dentaria. No había antecedentes de trauma y el paladar estaba completo. Los pólipos inflamatorios se consideraron poco probables debido a la edad.

**Diagnóstico, pronóstico y tratamiento inicial**

Se requirió anestesia general para una investigación más meticulosa. Se administraron por vía intramuscular butorfanol a una dosis de 0,4 mg / kg y medetomidina a una dosis de 50 microlitros / kg. Diez minutos después se administró por vía intramuscular ketamina a una dosis de 5 mg / kg.

Las radiografías dorsoventrales de cráneo revelaron alguna evidencia de lisis ósea en el tabique nasal. No hubo un desplazamiento evidente de las estructuras de la línea media ni una opacidad generalizada unilateral de los tejidos blandos. Se observó una pérdida unilateral muy leve del detalle de los cornetes en el lado derecho de la cavidad nasal.

La neoplasia se consideró el **diagnóstico** más probable. Para un diagnóstico específico hubiera sido necesario realizar una biopsia, ya que la rinitis crónica y la enfermedad fúngica también pueden resultar en estos hallazgos radiográficos. Los tumores más comunes de la cavidad nasal felina son el linfoma y las neoplasias epiteliales (carcinoma, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas).

Se envió una muestra de aspiración con aguja fina al laboratorio para su citología con la intención de descartar linfoma nasal. La endoscopia no estaba disponible. Un vigoroso lavado nasal no resultó en la extracción de ninguna masa sólida de la cavidad. Se introdujeron tres bolos de 10 ml de solución salina en la cavidad nasal después de asegurar la colocación adecuada del tubo endotraqueal y de empacar la laringe con una gasa. La muestra obtenida se envió al laboratorio para cultivo. Se tomaron dos muestras de tejido blando del área de pérdida ósea por encima de la órbita, con un punch de 6 mm. Las muestras se fijaron en una solución de formalina fosfato neutra al 10% y se enviaron al laboratorio. La herida de la biopsia sanó por segunda intención.

Se inició el tratamiento con Meloxicam y tabletas de mirtazapina de 15 mg a una dosis de 1/8 tableta cada 48 horas.

Los resultados de la citología mostraron una población significativamente atípica que sugirió una neoplasia epitelial, posiblemente escamosa. El informe histológico mostró sin embargo una **neoplasia poco diferenciada**. El patrón y la morfología celular fueron más consistentes con un sarcoma poco diferenciado, pero no se pudo excluir completamente un carcinoma anaplásico. El informe de microbiología no reveló ningún crecimiento.

El pronóstico fue reservado.

Las radiografías torácicas deben evaluarse en busca de metástasis pulmonar en caso de neoplasia orbitaria (Dennis 2000, Withrow 2007) y los ganglios linfáticos agrandados deben evaluarse citológicamente (Withrow 2007). En este caso no se notó agrandamiento de los ganglios linfáticos. Y las radiografías de tórax no se hicieron porque dadas las limitaciones presupuestarias del caso, la presencia de metástasis pulmonar no habría cambiado el pronóstico ni el tratamiento.

**Progreso**

 Se aconsejó a los propietarios que visitaran un centro de referencia para tomografía computarizada, cirugía y radioterapia. Lamentablemente no se pudo afrontar este gasto, por lo que se les ofreció una opción de quimioterapia metronómica, advirtiendo que este tratamiento estaba lejos de ser el de primera elección y que tenía una función únicamente paliativa.

Un informe completo de recuento de glóbulos mostró valores dentro del rango de referencia normal, aunque los glóbulos rojos, el hematocrito y la hemoglobina disminuyeron ligeramente con respecto a los primeros resultados de análisis de sangre obtenidos unas semanas antes. Los linfocitos y neutrófilos disminuyeron ligeramente y los recuentos de monocitos, eosinófilos, basófilos y plaquetas aumentaron ligeramente en comparación con el informe inicial de hematología.

Respecto a los primeros resultados bioquímicos, ALKP, ALT, relación albúmina: globulina, potasio, calcio y fósforo aumentaron levemente.

El peso era de 4,2 kg en el momento de iniciar el nuevo tratamiento. Siguiendo el consejo del oncólogo a quien se consultó el caso, se diluyó clorhidrato de doxorrubicina para inyección 50 mg a una concentración de 1 mg / ml con solución salina al 0,9% y se administró por vía intravenosa (IV) en aproximadamente 30 minutos a una dosis de 25 mg / m2.

No se observaron reacciones aparte de náuseas leves mientras se administraban líquidos. El tratamiento con tabletas de fosfato de toceranib de 10 mg se inició un día después de la quimioterapia intravenosa a una dosis de 1 tableta los lunes, miércoles y viernes durante cuatro semanas.

Se entregó al propietario una hoja de información y prescripciones de medicamentos, para fueran conscientes de lo que podrían hacer frente a los efectos secundarios si aparecían (Apéndice 3; tabla 1).

Doce días después, la anamnesis reveló disminución del apetito y malestar, 38 ºC, peso 4 kg y dolor alrededor del ojo. Se decidió suspender la quimioterapia intravenosa y mantener al paciente en toceranib fosfato y meloxicam hasta el momento en que se decidiera la eutanasia. Se utilizó la escala de calidad de vida HHHHHMM (A.E. Villalobos) para decidir el momento de la eutanasia (Anexo III; Tabla 2).

El tratamiento sintomático consistió en la limpieza diaria de la herida con suero fisiológico, suspensión oral de meloxicam a una dosis de 0,05 mg / kg, buprenorfina a una dosis de 0,02 mg / kg, tabletas de mirtazapina 15 mg a una dosis de 1/8 cada 48 horas, comprimidos de doxiciclina a una dosis de 20 mg cada 24 h, administradas con mantequilla con el objetivo de evitar la irritación del esófago.

Se notó destrucción de tejidos blandos, estornudos y secreción del ojo derecho. Dos semanas después de la administración de doxorrubicina, se controlaron nuevamente los valores sanguíneos. La hematología reveló una disminución del recuento de glóbulos rojos y un aumento de MCV, posiblemente debido a la administración de doxorrubicina, pero el número de neutrófilos aumentó y no hubo ningún otro cambio significativo. Los resultados de la bioquímica mostraron un aumento de los valores de urea y una disminución de los niveles de tiroxina.

En cuanto a los resultados de hematología y bioquímica, se observó una leve anisocitosis en los dos primeros análisis de sangre podía ser compatible con la presencia de tumor. Desapareció después de iniciar la quimioterapia. Se incrementaron los niveles de colesterol y urea. No hubo enfermedad urinaria obstructiva y el peso específico de la orina fue superior a 1050. Por lo tanto, la uremia se consideró pre-renal. O si el tumor hubiera estado sangrando y el gato se hubiera tragado la sangre, esto elevará el BUN de manera desproporcionada a CREA. El fósforo aumentó en la segunda prueba de monitoreo, probablemente debido a la osteólisis. Los niveles de hormona tiroidea disminuyeron gradualmente. Esta es una característica muy común en gatos enfermos sin enfermedad tiroidea. El número de neutrófilos aumentó en el tercer informe hematológico, lo que puede estar asociado con la inflamación y / o infección del área orbitaria y la cavidad nasal.

La mirtazapina se retiró después de tres semanas debido a un maullido y micción excesivos en la cama justo después de recibir este medicamento, probablemente a raíz de un síndrome serotoninérgico causado por la mirtazapina. El tumor se diseminó alrededor del ojo produciendo lagoftalmo. Se recetó un ungüento lubricante para evitar la sequedad ocular.

Los propietarios observaron ocasionalmente que el gato se rascaba el área de los ojos, y seguidamente mostraba signos de incomodidad durante unos minutos, como vocalizar y esconderse.

Una semana antes de la eutanasia, el gato comía y bebía tanto como siempre. Pesaba 3,9 kg y en ocasiones mostraba interés en jugar con algunos juguetes. La eutanasia se decidió cuando el apetito y la interacción con los propietarios comenzaron a disminuir notablemente.

Referencias:

Dennis, R. Use of magnetic resonance imaging for the investigation of orbital disease in small animals Journal of Small Animal Practice (2000) 41, 145-155

Fenton, Bruce M. Ph.D.; Beauchamp, Brian K. B.S.; Paoni, Scott F. M.S.; Okunieff, Paul M.D.; Ding, Ivan M.D. Characterization of the Effects of Antiangiogenic Agents on Tumor Pathophysiology. American Journal of Clinical Oncology: October 2001 - Volume 24 - Issue 5 - pp 453-457

Ferguson DC, Hoenig M Chapter 11 Endocrine system Ed: Latimer KS (2011) Duncan and Prasse´s Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology Fifth Edition Wiley-Blackwell-Chichester UK pp 295-329

Foroodi F, Duivenvoorden, W., Singh G. nteractions of doxycycline with chemotherapeutic agents in human breast adenocarcinoma MDA-MB-231 cells. Anti-Cancer Drugs (2009) Feb; 20 (2): 115-122

Forrest LJ (2002) The Cranial An Nasal Cavities- Canine and Feline In Chapter 7 Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology 4th edition (Thrall: editor) Ed Saunders pp 71-87

Lamb, C.R., Richbell, S., Mantis, P. Radiographic signs in cats with nasal disease Journal of feline medicine and surgery (2003) 5, 227-235

Langova V., Mutasaers AJ., Phillips B., Straw R. (2004) Treatmentof eight dogs with nasal tumours with alternating doses of doxorubicin and carboplatin in conjunction with oral piroxicam. Australian Veterinary Journal 82 Nov(11) pp 676-680

London C, Mathie T, Vail D, Hershey B, Kiselow M, Ettinger S, Henry C, Alvarez F, Vickery K, LaDue T, Phillips B, Krick E, Vaughan A, Higginbotham ML, Hillman L, Gauthier and Clifford C. Evidence for biological activity of Palladia in thyroid carcinoma and osteosarcoma. Abstracts presented at the 30th Annual VCS Conference, San Diego, CA, USA, 29 October-1 November 2010 Conference Proceeding Veterinary and Comparative Oncology Vol 9, Issue 1 March 2011 pp e1-NaN

Quimby, J. M., Gustafson, D. L., Samber, B. J., Lunn, K. F. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats. Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics 34, 388–396 (2010)

Reiman RA, Mauldin GE, Mauldin GN. (2008) A comparison of toxicity of two dosing schemes for doxorubicin in the cat. Journal of feline medicine and surgery 10, 324-331

Shen LC, Chen YK, Lin LM, Shaw SY. Anti-invasion and anti-tumor growth effect of doxycycline treatment for human oral squamous-cell carcinoma--in vitro and in vivo studies. Oral Oncology 2010 Mar;46(3):178-84

Turek, M, Lawrence J, Gogal R, Vandenplas, Lamberth O, Saba C. Mastinib decreases cell proliferation, promotes apoptosis and inhibits PDGF-induced phosphorilation of PDFG receptor in vaccine-associated sarcoma cells. Abstracts presented at the 30th Annual VCS Conference, San Diego, CA, USA, 29 October-1 November 2010 Conference Proceeding Veterinary and Comparative Oncology Vol 9, Issue 1 March 2011 pp e1-NaN

Villalobos, A. (2012) Nasal Cancers: Rare but Deadly Veterinary Practice News http://www.veterinarypracticenews.com Access June 10, 2012

Withrow SJ, Feline nasosinal tumors In Chapter 22: Tumors of the respiratory system Withrow and MacEwen´s Small Animal Clinical Oncology (2007) Saunders- Elsevier St Louis, Missouri pp535-536