

## XIV Congreso Andaluz de Veterinarios

# Estudio de prevalencia del linfoma de la zona T. diagnóstico y características inmunofenotípicas

**AUTORES:** Víctor Domingo Roa<sup>1</sup>, José Antonio Muñoz Gámez<sup>2</sup> - 1 ATYPIA, Oncología veterinaria y experimental, 2 Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Instituto de Investigación Biomédica de Granada

### RESUMEN

El linfoma de la zona T canino (cTZL) o linfoma T de células claras y pequeñas, es un subtipo de linfoma de bajo grado de malignidad que se caracteriza por su carácter indolente y su falta de respuesta a los agentes citotóxicos, ofreciendo, por regla general, largos periodos de supervivencia incluso en animales que no reciben tratamiento alguno. Este comportamiento biológico contrasta por completo con el del linfoma T de alto grado, que por norma general es una forma muy agresiva y resistente a algunos fármacos.

En este estudio se revisaron un total de 123 perros con linfoma, en los que, por citometría de flujo (CF), se evaluó su inmunofenotipo, el tamaño celular, el Ki67 y la expresión del MHCII. De ellos, 8 (6,5%) se diagnosticaron como cTZL (CD45-/CD3+/CD5+, de células pequeñas con bajo Ki67 y elevada expresión del MHCII); 92 (74,8%) como linfomas B de alto grado y 23 (18,7%) como linfomas T de alto grado.

Los resultados de este trabajo revelan que, aunque el cTZL es una forma poco frecuente de linfoma, puede llegar a representar una cuarta parte de todos los linfomas T en el perro. Teniendo en cuenta su repercusión en el pronóstico y en el tratamiento, su diagnóstico resulta fundamental en para el correcto manejo de estos pacientes.

### INTRODUCCIÓN

El linfoma canino de la zona T, también denominado linfoma T de células claras y pequeñas, es una variedad de linfoma indolente que se caracteriza por ofrecer largos periodos de supervivencia incluso en animales que no reciben ningún tipo de medicación, estando actualmente en entredicho la utilidad de aplicar tratamiento para su control<sup>1</sup>. Algunos autores estadounidenses han descrito una mayor prevalencia de este linfoma en Labradores Retrievers<sup>2</sup>,

sin embargo, estos datos no se han reflejado en estudios europeos<sup>3</sup>.

Citológicamente, este tipo de linfomas se caracterizan por estar compuestos por linfocitos de pequeño tamaño cuyos citoplasmas hacen una única prominencia otorgándoles un aspecto de "espejo de mano". Histopatológicamente e pueden identificar por estar compuestos por linfocitos de pequeño tamaño, con citoplasmas amplios y claros con un patrón de la zona T que comprime a los folículos. Sin embargo, la forma ideal de identificarlos es mediante su estudio inmunofenotípico evaluado por CF, resultando ser linfomas T (CD3+/CD5+/CD21-) que pierden mayoritariamente la expresión de CD45 (CD45 -)<sup>4</sup> (Figura 1).

El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia de este tipo de linfoma además de estudiar su tamaño promedio evaluado por CF, además de su expresión de Ki67, MHCII y su relación con los linfocitos T citotóxicos (CD8) y helpers (CD4).

### MATERIAL Y METODOS

En este estudio se incluyeron 123 perros con linfoma en los que se evaluó su inmunofenotipo mediante citometría de flujo. En todas las muestras se evaluó la expresión de CD45, CD3, CD5, CD4, CD8, CD21, MHCII y Ki67, adicionalmente se estudió el tamaño de las células tumorales evaluando su dispersión frontal (FSC) y comparándola con la de los linfocitos normales presentes en la misma muestra. En base a estos parámetros todos los animales se clasificaron como linfomas B (CD45+/CD21+/CD3-/CD5-); linfomas T alto grado (CD45+/CD21-/CD3+/CD5+/CD4+/CD8+ y baja expresión de MHCII) y cTZL (CD45-/CD21-/CD3+/CD5+/CD4+/CD8+).

El estudio descriptivo se realizó usando el software de análisis de datos Excel,

Microsoft Office 2016.

### RESULTADOS

De los 123 perros incluidos en este trabajo, 8 (6,5%) fueron catalogados como cTZL (CD45-/CD21-/CD3+/CD5+), 23 (18,7%) como linfomas T de alto grado (CD45+/CD21-/CD3+/CD5+/CD4+/CD8+ y baja expresión de MHCII) y 92 (74,8%) como linfomas B de alto grado (CD45+/CD21+/CD3-/CD5-).

La mediana de edad de presentación de los cTZL fue de 8 años (+/-1,6). Las razas implicadas fueron 1 mestizo, 1 Yorkshire Terrier, 1 Bulldog Francés, 2 American Staffordshire Terrier, 1 Shih Tzu, 1 Doberman Pinscher y 1 Doberman,

La mediana de expresión del MHCII para las células de los cTZL fue de 2369 RFU (+/-1411,40 RFU) y la de la expresión Ki67 en general resultó baja; 4,95% (+/- 3,17). El tamaño celular fue muy similar al de los linfocitos normales (relación de tamaño T/B: 1,27, +/- 0,11). Cuatro de los 8 casos de cTZL estuvieron compuestos predominantemente por linfocitos T citotóxicos (CD8); 2 por linfocitos helpers (CD4) y 2 casos mostraron un patrón aberrante perdiendo la expresión de estos marcadores (CD8-/CD4-).

### DISCUSIÓN

El cTZL es el tipo de linfoma asociado a un mayor tiempo de supervivencia, incluso en animales que no reciben tratamiento alguno; de hecho, en la actualidad, no se ha descrito un tratamiento que demuestre un beneficio terapéutico real para estos animales. De ahí la importancia de su correcta identificación<sup>1</sup>.

La prevalencia de cTZL referida en este trabajo, en relación con el resto de tipos de linfoma, es muy similar a la descrita por otros autores<sup>1</sup>. Es

## XIV Congreso Andaluz de Veterinarios

interesante resaltar que, al igual que en otros estudios europeos, los Labradores Retrievers no parecen estar sobreexpresados frente a otras razas<sup>3</sup>, en contraposición a lo descrito en trabajos norte americanos<sup>2,4</sup>.

El inmunofenotipo descrito en nuestro trabajo es coincidente con el documentado por otros autores (CD45-/CD21-/CD3+/CD5+), identificándose adicionalmente cTZL compuestos por linfocitos T citotóxicos (CD8+), por linfocitos helpers (CD4+) y formas con patrones aberrantes (CD4-/CD8-)<sup>2</sup>.

En relación a la estimación del tamaño de los linfocitos constitutivos de los cTZL determinada por CF, son mayoritariamente pequeños, muy similares a los linfocitos normales presentes en el ganglio. Respecto al valor Ki67, todos los casos expresaron un valor  $\leq 10\%$ , reflejando el carácter indolente y de crecimiento entol de este tipo de tumores.

En referencia a la expresión del MHCII cabe resaltar que, menos el caso con el patrón aberrante CD4-/CD8-, el resto de los perros con cTZL (CD4+ o CD8+) tuvieron valores por encima de los esperados para linfomas de células T, situándose la mediana de expresión en 2369 RFU (niveles cercanos a los observados en linfomas B5).

Tanto el tamaño celular, el valor Ki67 y la expresión del MHCII han demostrado ser marcadores pronósticos en los linfomas de células B<sup>5,6</sup>. De la misma forma, en seres humanos, el nivel de expresión del Ki67 se ha correlacionado con el grado de malignidad celular del linfoma no-Hodgkin y la pérdida de expresión del MHCII con una menor supervivencia<sup>7</sup>. Por otra parte, los linfomas de células T de alto grado caninos se caracterizan por mostrar expresiones muy bajas del MHCII y habitualmente son formas muy agresivas<sup>4</sup>.

Nuestros resultados referentes al Ki67, MHCII y tamaño celular en cTZL, parecen indicar que la expresión de estos marcadores no solo es un factor pronóstico en linfocitos B, si no que podría ser aplicable a linfomas de células T. Adicionalmente en nuestro trabajo los cTZL representan una cuarta parte de todos los linfomas de células T (8/31), resultando fundamental su

estudio inmunofenotípico para su correcto diagnóstico.

Es importante destacar que estos resultados deben ser interpretados con cautela y corroborados por otro trabajo que incluya un mayor número de animales con cTZL.

### REFERENCIAS

1. Valli VE, Kass PH, San Myint M, Scott F. Canine lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate, and treatment with survival. *Vet Pathol.* 2013 Sep;50(5):738-48.
2. Seelig DM, Avery P, Webb T, Yoshimoto J, Bromberek J, Ehrhart EJ, Avery AC. Canine T-zone lymphoma: unique immunophenotypic features, outcome, and population characteristics. *J Vet Intern Med.* 2014 May-Jun;28(3):878-86.
3. Martini V, Marconato L, Poggi A, Riondato F, Aresu L, Cozzi M, Comazzi S. Canine small clear cell/T-zone lymphoma: clinical presentation and outcome in a retrospective case series. *Vet Comp Oncol.* 2016 Aug;14 Suppl 1:117-26.
4. Deravi N, Berke O, Woods JP, Bienzele D. Specific immunotypes of canine T cell lymphoma are associated with different outcomes. *Vet Immunol Immunopathol.* 2017 Sep ;191: 5-13.
5. Rao S, Lana S, Eickhoff J, et al. Class II major histocompatibility complex expression and cell size independently predict survival in canine B-cell lymphoma. *J Vet Intern Med.* 25(5):1097-1105.
6. Poggi A, Miniscalco B, Morello E, et al. Prognostic significance of Ki67 evaluated by flow cytometry in dogs with high-grade B-cell lymphoma. *Vet Comp Oncol.* January 2016.
7. Broyde A, Boycov O, Strenov Y, Okon E, Shpilberg O, Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol.* 2009 Jun;84(6):338-43.