

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN UN PERRO.

E.M. Martínez, C. Fragío, N. Díez Bru

Departamento de Patología Animal II.
Facultad de Veterinaria de Madrid.
28040 Madrid.

RESUMEN.

Se presenta un caso clínico de leucemia linfocítica crónica en una perra, describiendo el curso de la enfermedad, los métodos diagnósticos empleados y su respuesta al tratamiento quimioterápico.

Palabras clave: Leucemia linfocítica crónica; Perro; Quimioterapia.

ABSTRACT.

A case of chronic lymphocytic leukemia in a bitch is presented. In this paper we describe the evolution of the disease, the diagnosis protocol and the response to a chemotherapeutic treatment.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia; Dog; Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un proceso linfoproliferativo caracterizado por la infiltración de la médula ósea por linfocitos pequeños y maduros, morfológicamente normales, que pueden observarse en sangre circulante. En estadios avanzados, las células neoplásicas pueden infiltrar órganos linfoides periféricos y otros órganos sólidos^(2, 3, 6). La LLC constituye una entidad clínica perfectamente diferenciada de otros procesos linfoproliferativos, como el linfosarcoma o la leucemia linfoblástica aguda⁽⁶⁾.

La LLC afecta a perros de edad media o avanzada⁽⁹⁾. Se describe que la incidencia de la LLC es superior en los machos, con una proporción 2:1^(5, 6, 9).

El curso de la LLC es lento e insidioso como consecuencia de la infiltración lenta y progresiva de la médula ósea por células linfoides neoplásicas^(2, 3). En muchos casos se diagnostica de forma casual al realizar un análisis de rutina⁽¹⁻³⁾. En los casos en los que existe sintomatología clínica, ésta es ligera e inespecífica⁽²⁾ (letargia, disminución del apetito, disminución de peso, linfadenopatía moderada, poliuripolidipsia, vómitos y/o diarrea intermitente). Cuando aparecen, las alteraciones en la exploración física son moderadas⁽³⁾ (linfadenopatía, esplenomegalia, palidez de mucosas, fiebre).

La característica fundamental de la LLC es la presencia en sangre circulante de una linfocitosis absoluta con linfocitos pequeños y maduros, morfológicamente normales, pero con alteraciones funcionales^(7, 8).

El diagnóstico definitivo de la LLC debe realizarse mediante la observación en médula ósea de un infiltrado linfoide neoplásico⁽⁶⁾. La médula ósea normal presenta un porcentaje de linfocitos y células plasmáticas inferior 4-5 %. En la LLC este porcentaje puede llegar a superar el 50 % de las células nucleadas⁽¹⁾.

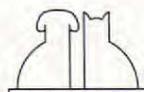
El pronóstico de la LLC es bueno, describiéndose casos de LLC con elevado tiempo de supervivencia sin tratamiento⁽⁴⁾. Con quimioterapia se alcanza una remisión en un 70 % de los casos, evidente entre los 7 y 90 días después de iniciar el tratamiento⁽⁶⁾. Se describe que un 25 % de los casos superan los 2 años de supervivencia⁽¹⁾.

Como complicaciones de la LLC se describen una elevada incidencia de otras neoplasias⁽⁶⁾ y el desarrollo de crisis blásticas agudas caracterizadas por una aparición brusca de fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y deterioro general en pacientes con LLC controlada, apareciendo linfocitos inmaduros en sangre circulante y en médula ósea^(4, 6, 9).

En el presente trabajo describimos un caso de leucemia linfocítica crónica en una perra y su evolución tras la administración de un tratamiento quimioterápico basado en el empleo de agentes alquilantes y glucocorticoides.

CASO CLÍNICO.

Presentamos el caso de una perra de raza Caniche, de 5 años de edad y 6 kg de peso, no



castrada, que fue atendida en el Servicio de Medicina Interna de la Facultad de Veterinaria de Madrid para evaluar un problema de prurito asociado al celo. El animal no presentaba otra sintomatología. No se apreció ninguna alteración en la exploración física. Con el fin de valorar la posible presencia de quistes ováricos, se realizó un estudio ecográfico del abdomen, que no reflejó alteraciones. Se realizó una analítica sanguínea completa, en la que sólo se observó una leucocitosis (22.900 leucocitos/ μg) con un 74 % de linfocitos morfológicamente normales. En las 3 semanas posteriores se controló este parámetro. Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente Tabla:

	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4
Rec. total GB (6.000-17.000)	22.900	27.900	25.700	32.900
Neutr. segment. (3.000-11.800)	5.267	10.602	12.336	14.805
Neutr. bandas (0-300)	0	0	0	0
Linfocitos (1.000-4.800)	16.946	16.461	11.565	17.766

En este período de tiempo, los valores de la serie roja, plaquetas, proteínas plasmáticas y funciones renal y hepática se mantuvieron siempre dentro de la normalidad.

Ante los resultados obtenidos se emitió un diagnóstico presuntivo de leucemia linfocítica crónica, ya que la linfocitosis observada se caracterizaba por la presencia de linfocitos pequeños morfológicamente normales. Como no encontramos ninguna alteración en la perra consecuente al proceso linfoproliferativo, se recomendó evaluar al animal 3 meses después.

Ante el buen estado clínico del animal, el propietario retrasó esta visita hasta que, 6 meses después, acudió a la consulta debido a que la perra presentaba fatiga, anorexia y decaimiento desde hacía una semana. En la exploración física se observó una linfadenopatía moderada en los ganglios submandibulares, preescapulares y poplíteos, así como esplenomegalia. En el estudio ecográfico del abdomen se observó una esplenomegalia marcada. El bazo presentaba una disminución difusa de la ecogenicidad y focos hipocogénicos bien definidos, de aproximadamente 2 mm de diámetro, distribuidos por todo el parénquima. En el abdomen medio se apreciaron múltiples estructuras hipocogénicas redondeadas, de una media de 1,5 a 2 cm de diámetro, que se consideraron compatibles con linfadenopatías mesentéricas (Fig. 1). El resto del abdomen se consideró ecográficamente

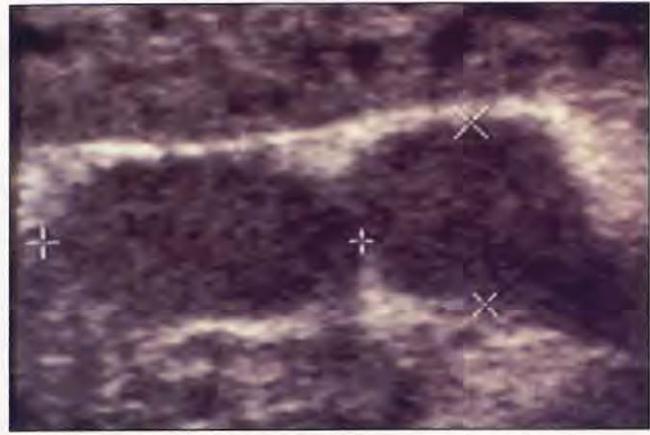


Fig. 1. Imagen ecográfica del bazo, con múltiples pequeños focos hipocogénicos. Linfadenopatías mesentéricas (entre cruces).

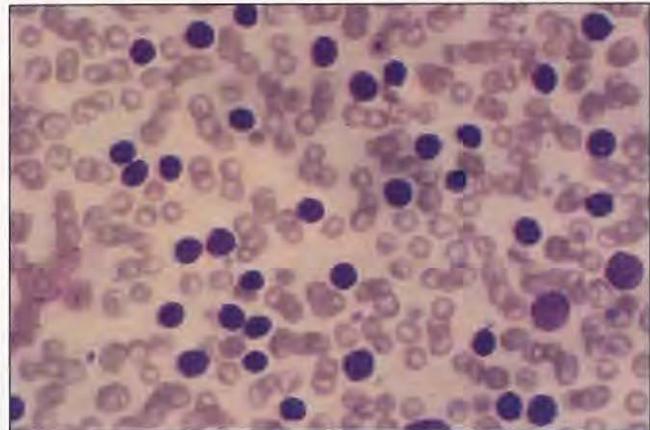
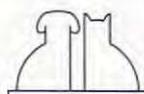


Fig. 2. Imagen de sangre periférica en la que se aprecia una severa linfocitosis (x 1.000) (MG-G).

normal. El diagnóstico ecográfico presuntivo fue de enfermedad linfoproliferativa.

Se realizó una nueva analítica sanguínea que mostró una leucocitosis marcada (219.000 leucocitos/ μl) con linfocitosis absoluta (205.860 linfocitos/ μl). El resto de los parámetros analíticos se mantenían dentro de la normalidad. Los linfocitos presentaban una morfología normal (Fig. 2).

Para confirmar el diagnóstico de LLC, se realizó una aspiración con aguja fina del ganglio poplíteo y una aspiración de médula ósea. El examen citológico del ganglio mostró una presencia masiva con linfocitos pequeños y maduros. El examen de la médula ósea mostró un predominio de la serie linfoide compuesta principalmente por células pequeñas y maduras que constituían el 72 % del total de células nucleadas. El porcentaje de células plasmáticas se encontraba dentro del rango normal para la especie canina (1 % del total de células nucleadas). Las series eritroide, mieloide y megacariocítica no presentaban alteraciones cuantitativas (relación mieloide: eritroide de 1,25:1) ni cualitativas (morfología y características de maduración normales (Fig. 3).



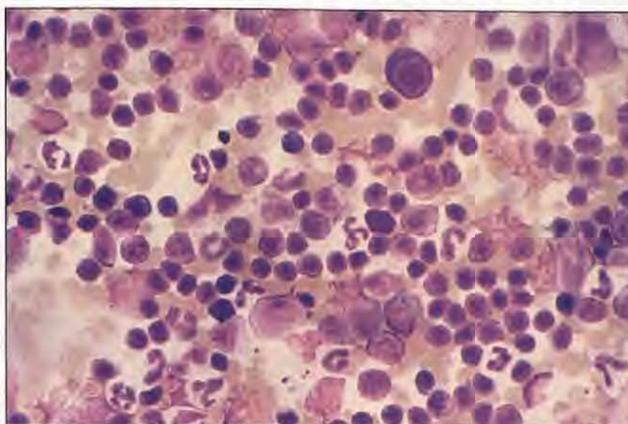


Fig. 3. Imagen de médula ósea, que presenta una infiltración linfoide masiva (más del 70 % del total de células nucleadas) (x 1.000) (MG-G).

Ante estos resultados se emitió un diagnóstico definitivo de LLC.

Se instauró un protocolo quimioterápico basado en la administración oral de ciclofosfamida (Genoxal®) a una dosis de 50 mg/m² 4 días a la semana y prednisona (Dacortín®) a una dosis de 50 mg/m²/24 h durante los primeros 7 días y de 25 mg/m² en días alternos al resto del tratamiento.

Después de la primera semana de tratamiento, el animal experimentó una mejoría clínica evidente y desaparición de la linfadenopatía externa, mejoría que se mantuvo hasta el final del tratamiento. A los 15 días de tratamiento se realizó una revisión ecográfica del abdomen que mostró un bazo de tamaño normal en el que aún se distinguían, aunque con menor definición, las lesiones focales hipocogénicas; no se observó la presencia de linfadenopatías.

Los resultados de los controles analíticos realizados, en lo que respecta a leucocitos y linfocitos, se muestran en la Fig. 4.

La administración de ciclofosfamida se suspendió cuando los valores de leucocitos alcanzaron la normalidad, en la cuarta semana de tratamiento. Se sustituyó por clorambucilo (Leukeran®) a una dosis de 5 mg/m² en días alternos, manteniéndose la prednisona a la misma dosis. La quimioterapia se suspendió definitivamente cuando se mantuvo un leucograma normal durante 3 meses. Los controles realizados en los 6 meses siguientes, ya sin tratamiento, reflejaron que el leucograma, así como el resto de los parámetros analizados, se mantuvieron dentro de la normalidad.

Durante la administración de la quimioterapia, la perra presentó una colitis ligera, intermitente, que remitía sin tratamiento y que no obligó a modificar el mismo. Durante la administración de la ciclofosfamida se observó una neutropenia importante, reflejo de la mielosupresión provoca-

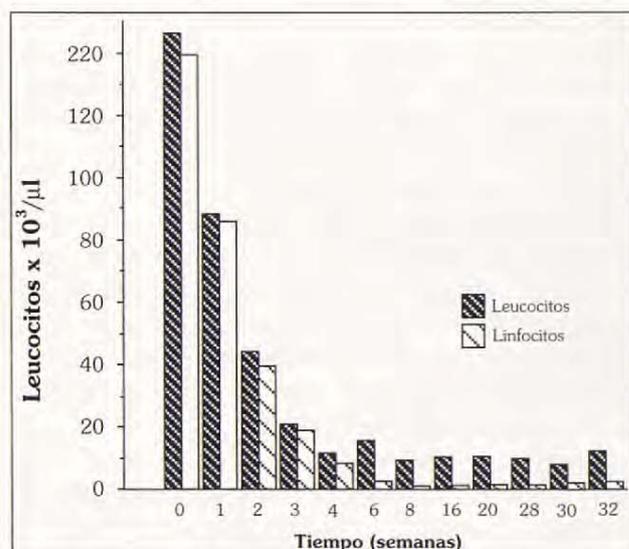


Fig. 4. Evolución del número total de leucocitos y de linfocitos durante el tratamiento quimioterápico y en los controles posteriores.

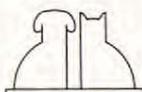
da por este fármaco, pero como la perra se mantuvo en todo momento afebril no se consideró necesario modificar el protocolo terapéutico. Esta neutropenia se recuperó al iniciar el tratamiento con clorambucilo.

DISCUSIÓN.

La LLC es un proceso de curso lento caracterizado por la infiltración de la médula ósea por linfocitos que experimentan una maduración correcta y ordenada. En el caso que presentamos, la sospecha de LLC surgió después de realizar análisis rutinarios por un problema no asociado y hasta 6 meses después no apareció sintomatología clínica y alteraciones en la exploración física y ecográfica. El curso de la enfermedad es una de las principales diferencias de LLC con la leucemia linfoblástica aguda, en la que la sintomatología se desarrolla en un período muy breve de tiempo (de unos días a 3 semanas)⁽¹⁶⁾.

La morfología de los linfocitos en sangre circulante y en médula ósea es otra de las diferencias entre LLC y leucemia linfoblástica aguda, ya que en esta última la población neoplásica está constituida por linfocitos inmaduros, mientras que en la LLC se observan linfocitos pequeños, morfológicamente normales.

Aunque se describe que la LLC puede cursar con otras alteraciones analíticas moderadas en casos avanzados además de la linfocitosis (anemia, trombocitopenia, neutropenia, hiperproteinemia con gammapatía monoclonal)^(1-3, 7), nosotros no hemos encontrado estas alteraciones en el



caso que presentamos. Esta característica también permite diferenciar la LLC de la linfoblástica aguda, en la que siempre aparece una afectación importante del resto de las líneas celulares de la médula ósea, cursando con anemia, trombocitopenia y neutropenia severas⁽⁷⁾.

En el diagnóstico de las enfermedades linfoproliferativas es conveniente incluir un estudio ecográfico del abdomen, ya que mediante esta técnica es posible detectar alteraciones en los órganos linfoides afectados⁽¹⁰⁻¹²⁾. En las enfermedades linfoproliferativas se ha descrito un bazo aumentado de tamaño y difusamente hipoeogénico. En algunos animales con linfosarcoma multicéntrico se han observado, además, múltiples focos hipoeogénicos de pequeño tamaño y mal definidos en el bazo, así como la presencia de linfadenopatías visibles mediante ecografía, como nódulos hipoeogénicos aislados o múltiples^(10, 12). En el caso que presentamos hemos observado la imagen ecográfica descrita como característica del linfosarcoma multicéntrico: esplenomegalia, bazo difusamente hipoeogénico, focos hipoeogénicos de pequeño tamaño y presencia de linfadenopatías. La única diferencia que hemos observado en la LLC ha sido la mayor delimitación de estos focos con respecto al resto del parénquima esplénico que en los casos de linfosarcoma.

La LLC presenta una buena respuesta a la quimioterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento

cuando existan alteraciones clínicas, en la exploración física o en la analítica (recuento de linfocitos superior a 50.000/ μ l)^(1-3, 7, 8). Nosotros comenzamos el tratamiento con ciclofosfamida y prednisona en el momento en que existía una linfocitosis severa y afectación de otros órganos linfoides. Cuando el tratamiento se inicia en fases menos avanzadas es recomendable emplear clorambucilo^(6, 7) en vez de ciclofosfamida, ya que produce menos efectos secundarios (la ciclofosfamida tiene un mayor efecto mielosupresor que el clorambucilo). Nosotros observamos una neutropenia importante durante la administración de ciclofosfamida, que se normalizó cuando la sustituimos por clorambucilo.

En el caso que presentamos, la sintomatología clínica desapareció en la primera semana de tratamiento, la afectación esplénica a los 15 días y las alteraciones en el leucograma se recuperaron a los 40 días de iniciar la quimioterapia. En la actualidad, un año después de iniciar el tratamiento y 8 meses después de retirarlo, la perra se mantiene clínica y analíticamente normal.

La LLC es un proceso linfoproliferativo de curso lento y alteraciones clínicas y laboratoriales ligeras o moderadas, con la excepción de la linfocitosis, de buen pronóstico y que se controla adecuadamente con un protocolo quimioterápico económico y sencillo de administrar.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Cotter, S.M. Clinical management of lymphoproliferative, myeloproliferative and plasma cell neoplasia. En: Gorman, N.T., editor. *Oncology*. pp. 169-194. Churchill Livingstone. Nueva York, 1986.
2. Gorman, N.T. Enfermedades linfoproliferativas caninas: diagnóstico y manejo clínico. *Veterinary International* 1: 34-60, 1989.
3. Gorman, N.T. The haemolymphatic system. En: White, R.A.S., editor. *Manual of small animal oncology*. pp. 207-235. BSAVA. Londres, 1991.
4. Harvey, J.W., Terrell, T.G., Hyde, D.M., Jackson, R.I. Well-differentiated lymphocytic leukemia in a dog: long term survival without therapy. *Vet. Pathol.* 18: 37-47, 1981.
5. Leifer, C.E., Matus, R.E. Lymphoid leukemia in the dog. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)* 15: 723-739, 1985.
6. Leifer, C.E., Matus, R.E. Chronic lymphocytic leukemia in the dog: 22 cases. *JAVMA* 189: 214-217, 1986.
7. MacEwen, E.G., Young, K.M. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. En: Withrow, S.J., MacEwen, E.G., editores. *Veterinary clinical oncology*. pp. 380-393. JB Lippincott Co. Philadelphia, 1989.
8. Madewell, B.R., Theilen, G.H. Hematopoietic neoplasms, sarcomas and related conditions. En: Theilen, G.H., Madewell, B.R., editores. *Veterinary cancer medicine*. pp. 345-470. Lea and Febiger. Philadelphia, 1987.
9. Morris, J.S., Dunn, J.K., Dobson, J.M. Canine lymphoid leukaemia and lymphoma with bone marrow involvement: a review of 24 cases. *J. Small Anim. Pract.* 34: 72-79, 1993.
10. Nyland, T.G., Kantrowitz, B.M. Ultrasound in diagnosis and staging of abdominal neoplasia. En: Gorman, N.T., editor. *Oncology*. pp. 169-194. Churchill Livingstone. Nueva York, 1986.
11. Wrigley, R.H. Ultrasonography of the spleen. *Prob. Vet. Med.* 3: 574-581, 1991.
12. Wrigley, R.H., Konde, L.J., Park, R.D., Lebel, J.L. Ultrasonographic features of splenic lymphosarcoma in dogs: 12 cases. *JAVMA* 193: 1.565-1.568, 1988.

