

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

D. Flores Serrano, L. Arrieta Martínez,
A. Del Río Monge, J.M. Bosch Vila

Centre Clínic Veterinari de Lleida.
C/Nadal Meroles, 24
25008 Lleida
www.lleidavirtual.com/clinic

RESUMEN.

Realizamos un estudio bibliográfico de la incidencia, etiología, presentación y diagnóstico de las leucemias linfooblásticas agudas a propósito de un caso diagnosticado en nuestro hospital en un perro Pastor alemán macho de dos años de edad.

Palabras claves: Leucemia linfooblástica aguda; Anemia; Tinciones citoquímicas.

ABSTRACT.

A bibliographic search is made about incidence, etiology, signalment and diagnostic technics of acute lymphoblastic leukemias regarding a case diagnosed in our hospital in a male German Shepherd two years old.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Anemia; Cytochemical stains.

INTRODUCCIÓN.

Las leucemias son procesos neoplásicos que se originan a partir de las células de la médula ósea⁽³⁹⁾.

Se clasifican en dos grandes grupos dependiendo de la línea celular alterada, y de esta forma hablaremos de leucemias mieloproliferativas cuando es la serie mieloide el origen de la alteración, y de linfoproliferativas cuando es la linfoide^(21,22).

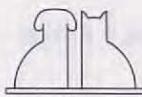
De acuerdo con su curso clínico y los rasgos citológicos de la población celular, las leucemias se pueden subclásificar en agudas o crónicas. Las agudas tienen un comportamiento biológico muy agresivo y se caracterizan por la presencia de células inmaduras (blastos) en médula ósea y/o sangre periférica, mientras que en las leucemias crónicas el curso clínico es prolongado, frecuentemente asintomático y la célula predominante es un precursor maduro y bien diferenciado de la línea alterada^(31,30).

De esta manera podemos definir la leucemia linfooblástica aguda como una infiltración maligna y progresiva de la médula ósea y órganos linfáticos por linfocitos inmaduros y escasamente diferenciados (linfoblastos) con un curso clínico rápido.

Los signos clínicos y hallazgos físicos en perros con leucemia aguda por lo usual son indefinidos e inespecíficos y comprenden síntomas como letargia, anorexia, pérdida de peso, claudicación, alteraciones oculares y debilidad generalizada⁽³⁹⁾.

Los rasgos hematológicos se caracterizan por citopenias, bicitopenias o pancitopenias. La anemia y trombocitopenia son hallazgos frecuentes mientras que el número de glóbulos blancos está generalmente incrementado aunque pueden encontrarse dentro de los rangos de normalidad o por debajo de ellos.

El diagnóstico definitivo se basa en el hallazgo de linfoblastos como células predominantes en los aspirados y biopsias de médula ósea. Cuando el diagnóstico no puede ser obtenido en base a criterios morfológicos o éstos son dudosos, las tinciones citoquímicas son necesarias para establecer si las células inmaduras (blastos) son de origen linfoide o mieloide. El diagnóstico diferencial incluye procesos infecciosos o inmunomediados, coagulopatías, intoxicaciones medicamentosas o aplasias medulares de origen hormonal. Las opciones terapéuticas en casos de leucemias agudas son por lo general infructuosas. Los protocolos quimioterápicos rara vez logran remisiones prolongadas de la enfermedad⁽³⁹⁾.



CASO CLÍNICO.

Rocky era un perro macho, de raza Pastor alemán y de dos años de edad (Fig. 1) que se presentó en nuestro hospital con un cuadro de anorexia, claudicación y debilidad progresiva de una semana de duración. Hasta ese momento su historial clínico se caracterizaba por la ausencia de patologías y tratamientos médicos aparte de las vacunaciones y desparasitaciones de rutina.

La presentación, evolución y desarrollo del presente caso discurrió según los acontecimientos que a continuación se relatan:

Día 1: Rocky se presentó junto a sus propietarios en nuestro servicio de urgencias aquejado de un cuadro progresivo de cansancio durante los últimos días según sus dueños. El paciente entró en la consulta por sus propios medios aunque claudicaba inmediatamente en la estación. La exploración física puso de manifiesto una evidente delgadez, temperatura de 38,5°C, correcto grado de hidratación y un tiempo de llenado capilar imposible de determinar debido a la extrema palidez de sus mucosas gingivales (Fig. 2). Permanecía consciente en todo momento aunque su grado de atención y respuesta al entorno estaban claramente disminuidos. No se apreció respuesta dolorosa alguna en la palpación del abdomen ni la presencia de masas dentro él. Los ganglios linfáticos periféricos eran normales en tamaño y consistencia. El pulso era rápido y fuerte y la presión sistólica medida, mediante detección de flujo por Doppler, era de 100 mmHg. En la auscultación se detectó un soplo holosistólico de grado II-III. El resto de la exploración física y neurológica no puso de manifiesto anormalidad ni deficiencia alguna. Se procedió a la toma de una muestra de sangre mediante venopunción de la vena yugular para la realización de un hemograma, extensión sanguínea, y determinación de urea, glucosa y proteínas séricas (Tabla II). Ante los resultados obtenidos, sugestivos de una destrucción o pérdida aguda de hematíes o una carencia en su producción y la imposibilidad de localizar un donante para llevar a cabo una transfusión de sangre en esos momentos, se decidió la hospitalización del paciente con fluidoterapia mediante bomba de infusión alternando Ringer Lactato (40 ml/Kg/24h) y Dextrano (15 ml/Kg/24h. hasta efecto) y medicación de apoyo a base de antibióticos (Doxiciclina, 4 mg/kg/12h. PO y Penicilina G, 40.000 IU/Kg/12h IV), antiinflamatorios esteroides (Metylprednisolona 2 mg/Kg/12h. IV) y Vitamina K (3mg/Kg/día SC).

Día 2: No se evidenciaron cambios con respecto a los hallazgos clínicos descritos anteriormente a excepción de un ritmo cardíaco algo inferior y una respuesta a estímulos levemente aumentada. La temperatura permanece constante así como el hematocrito y las proteínas totales. La presión arterial experimentó un incremento hasta los 120 mmHg por lo que modificamos la fluidoterapia a una solución de mantenimiento a base de suero glucosalino (50 ml/Kg/24h.). El uranálisis fue normal. La exploración radiológica (Fig. 4) y ecográfica del abdomen no manifestaba la presencia de masas y el tamaño y ecogenicidad de las vísceras era normal. En el estudio más detenido del frotis sanguíneo (Fig. 5) no se apreció la presencia de parásitos hemáticos e identificamos una población de células nucleadas en la que predominan en proporción 4:1 las células de la línea linfoides. El recuento reticulocitario reveló el carácter no regenerativo de la anemia descartándose de esta manera procesos hemorrágicos o hemolíticos. La bioquímica sérica puso de manifiesto una ligera elevación de los enzimas hepáticos (ALT y AST) y los valores de BUN y Ca++ se encontraban en los límites altos de la normalidad. Con el fin de completar el protocolo diagnóstico, realizamos un proteinograma y un panel de coagulación (Tabla III) y ante la sospecha de alguna alteración en la hematopoyesis se obtuvo muestra de médula ósea mediante punción en unión costocondral y se realizó extensión y tinción mediante la técnica Diff-quick (Fig. 6) donde volvimos a observar la predominancia de células linfoides y la ausencia de precursores hemáticos y plaquetarios por lo que el primer lugar en nuestra lista de diagnósticos diferenciales pasó a estar ocupado por una leucemia aguda afectando a la línea linfoides.

Se localizó un donante y procedimos a la transfusión de 250 ml de sangre entera y a la administración de prednisona y cimetidina (10 mg/Kg). Los resultados de la analítica sanguínea antes y doce horas después de la transfusión se recogen en Tabla II. Remitimos suero a un laboratorio especializado para la determinación de diferentes parámetros.

Día 3: El aspecto de Rocky tras la transfusión era claramente mejor. Caminaba y no se colapsaba en la estación. Parecía responder adecuadamente a la medicación y fluidoterapia aplicada con anterioridad. El hematocrito era superior al del día de recepción y se mantenía tras la transfusión. Comía y bebía satisfactoriamente por lo que retiramos la fluidoterapia y el paciente parecía estabilizado manteniendo el mismo protocolo terapéuti-

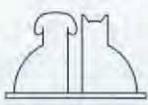




Fig. 1. Aspecto del paciente al día siguiente de su ingreso.



Fig. 2. Detalle de las mucosas gingivales mostrando una extrema palidez.



Fig. 3. Detalle del ojo derecho en el que se aprecia el desprendimiento de retina.

co a la espera de la obtención de resultados laboratoriales y de un diagnóstico definitivo que nos permitiera ampliar o modificar el tratamiento.

Día 4: Recepción de los resultados analíticos (Tabla III) que descartaban definitivamente proces-



Fig. 4. Proyección latero-lateral del abdomen en la que se observa una importante retención de heces y orina así como ausencia de masas y linfadenopatía mesentérica.

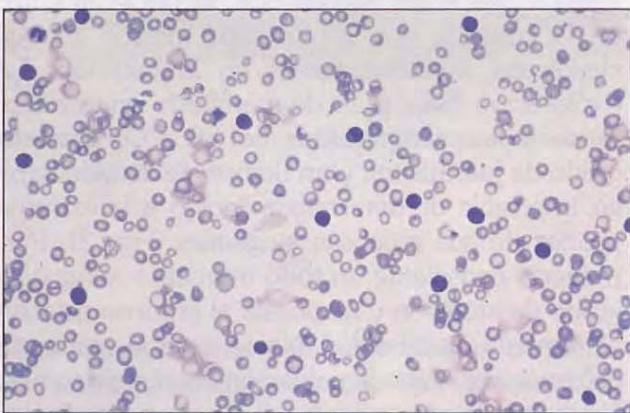


Fig. 5. Marcado incremento de células linfoblásticas de características monomórficas en sangre periférica.

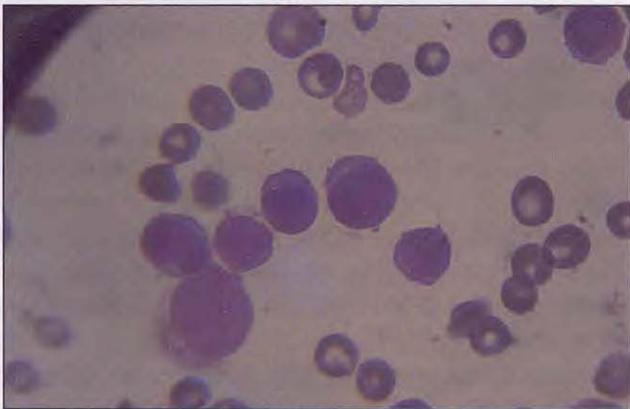


Fig. 6. Detalle de un grupo de blastos en médula ósea.

sos infecciosos, inmunomediados y coagulopatías. El diagnóstico presuntivo de un proceso linfoproliferativo se vio confirmado con el informe anatopatológico en el que se reflejaba una marcada predominancia de células jóvenes de la línea linfoides tanto en la muestra de sangre periférica como en las muestras obtenidas a partir de la médula ósea con lo que emitimos un diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Estudiamos dife-

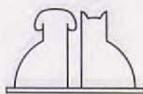


Tabla I. Clasificación de neoplasias hematopoyéticas según su filogenética.

Desórdenes mieloproliferativos		Síndromes mielodisplásicos	
<i>Leucemia mieloide aguda</i>		Anemia refractaria	
AUL: Leucemia aguda indiferenciada		Anemia refractaria blástica	
M0: Leucemia mieloblástica mínimamente diferenciada		Anemia refractaria blástica en transformación	
M1: Leucemia mieloblástica indiferenciada		Mielosis eritrocítica (aguda o crónica)	
M2: Leucemia mieloblástica diferenciada			
M3: Leucemia promielocítica			
M4: Leucemia mielomonocítica			
M5: Leucemia monocítica			
M6: Eritroleucemia			
M7: Leucemia magacariocítica			
<i>Leucemia mieloide crónica</i>			
Leucemia mielógena crónica			
Leucemia eosinifílica crónica			
Leucemia basófílica crónica			
Leucemia monocítica crónica			
Leucemia mielomonocítica crónica			
Desórdenes linfoproliferativos		Otros	
<i>Linfocíticos</i>		Policitemia vera	
Linfoma		Trombocitopenia primaria	
Leucemia linfoblástica aguda		Leucemia mastocítica	
Leucemia prolinfocítica aguda		Reticulosis medular histiocítica	
Leucemia linfocítica crónica			
Linfoma histiocítico			
Enfermedad de Hodgkin			
Linfoma de Burkitt			
<i>Plasmocíticos</i>			
Mieloma múltiple			
Macroglobulinemia de Waldenström			

Tabla II.

	Día 1	Día 2 (Pre)	Día 2 (Post)	Día 3	Día 4	Día 5
Serie roja						
Hto (%) (37.0-55.0)	7.7 %	7.4%	12.3%	11.9%	8.2%	7.0%
Hgb (g/dl) (12.0-18.0)	2.7 g/dl	2.8 g/dl	5.7 g/dl	5.0 g/dl	4.3 g/dl	3.6 g/dl
VCM (fl) (66.0-77.0)	77.0 fl	74.7 fl	53.47 fl	62.63 fl	52.50 fl	75.20 fl
HCM (pg) (19.9-24.5)	27.00 pg	28.30 pg	24.78 pg	26.31 pg	27.56 pg	29.80 pg
CHCM (g/dl) (32.0-36.0)	35.00 g/dl	37.83 g/dl	46.34 g/dl	42.01 g/dl	52.43 g/dl	39.60 g/dl
Serie blanca						
WBC (6000-17000)	8174 / μ l	8500 / μ l	11730 / μ l	9743 / μ l	7950 / μ l	6700 / μ l
Neutrófilos (60-70 %)	51%	53%	62%	59%	58%	57%
Basófilos (0-1 %)	-	-	-	-	-	-
Eosinófilos (2-10 %)	-	-	-	-	-	-
Linfocitos (12-30%)	46%	47%	35%	40%	42%	41%
Monocitos (3-10%)	3%	-	3%	1%	-	2%
Serie plaquetaria (118.000-496.000 cels/ μ l)	78000 / μ l	73000 / μ l	95000 / μ l	62000 / μ l	60000 / μ l	58000 / μ l
Proteína total (5.6-8.0 g/dl)	5.9 g/dl	6.1 g/dl	7.0 g/dl	6.8 g/dl	5.6 g/dl	5.7 g/dl
Urea (5.9-27.2 mg/dl)	25.7 mg/dl	22.3 mg/dl		19.7 mg/dl	23.2 mg/dl	27.5 mg/dl
Glucosa (59.4-156.7 mg/dl)	76.3 mg/dl	97.9 mg/dl		127.1 mg/dl	102.3 mg/dl	82.6 mg/dl
Índice reticulocitario		< 1			< 1	

Criterio valoración índice reticulocitario.

- <1 anemia no regenerativa
- 1-3 hemorragia
- >1 anemia regenerativa
- >3 hemólisis

rentes protocolos quimioterápicos (Tabla V) para su posible aplicación en nuestro paciente. El estado de Rocky era sensiblemente peor al de los días anteriores: permanecía en todo momento postrado en su jaula y era incapaz de incorporarse, presentaba taquipnea y el soplito cardíaco volvía a ser apreciable. Rechazaba la comida y la bebida. Repetimos el hemograma (Tabla II) y reiniciamos fluidoterapia

con la finalidad de mantener la funcionalidad hemodinámica y la volemia ya que la presión sistólica había bajado a 80-90 mmHg. y aplicamos oxigenoterapia mediante sonda nasal. Dado el deterioro en su estado respecto a los dos días anteriores y el pobre pronóstico del tratamiento sugerimos a los propietarios de nuestro paciente la eutanasia, siendo rechazada por éstos.

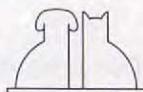
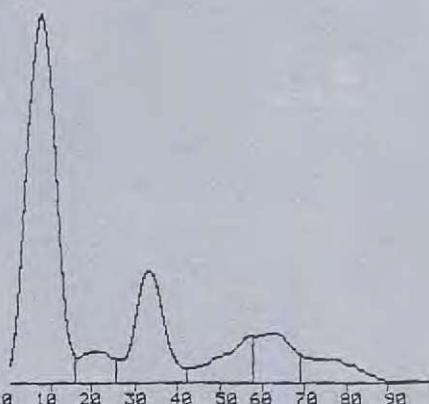


Tabla III.

Proteinograma.		
	Proteínas séricas	62 g/d (54-80)
	Albumina (%)	48.54% (44-65%)
	ALFA 1 (%)	5.87% (1.1-6.3%)
	ALFA 2 (%)	19.09% (1.2-17.6%)
	BETA 1 (%)	8.63% (5.8-16.6%)
	BETA 2 (%)	10.26% (3.5-17.9%)
	GAMMA (%)	7.61% (2.6-15.1%)
	Albumina (g/dl)	30.10 g/dl (27-46 g/dl)
	ALFA 1 (g/dl)	3.60 g/dl (2.5 g/dl)
	ALFA 2 (g/dl)	11.80 g/dl (3-11 g/dl)
	BETA 1 (g/dl)	5.40 g/dl (7-13 g/dl)
	BETA 2 (g/dl)	6.40 g/dl (6-14 g/dl)
	GAMMA (g/dl)	4.70 g/dl (5-12 g/dl)
	Cociente A/G	0.9 (0.7-1.9)
Hierro sérico	100.00 µl/dl	(83-187)
Anticuerpos Antinucleares (ANA)	neg.	
Test Coomb	neg.	
Acs. Anti-Ehrlichia Canis	1/10	1/20.....compatible 1/10.....dudoso
Panel Coagulación:	APTT	15.20 sg. (8.6-19.9)
	TP	6.20 sg. (6.5-8.5)
	Actividad	118.4% (75-125)
	P.D.F.	no se detectan (< 10 µ/ml)

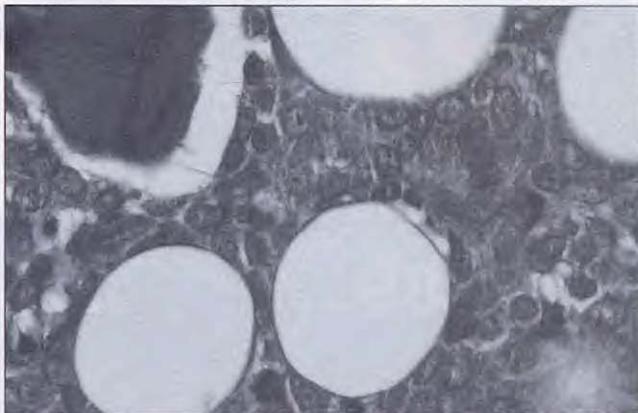


Fig. 7. Infiltración masiva de células linfoblásticas monomórficas en la médula ósea. No se observan células de las líneas eritrocítica ni granulocítica.

Día 5: La situación de Rocky había empeorado hasta un extremo prácticamente insostenible y casi incompatible con la vida a pesar de la terapia de apoyo aplicada. Junto a la taquipnea y la taquicardia presentes el día anterior los valores hemáticos y la presión sistólica descendieron incluso por debajo de los valores del día de recepción; era incapaz de incorporarse, no había respuesta alguna a estímulos, había desprendimiento total de retina en el ojo derecho y parcial en el izquierdo (Fig. 3). Se barajó con los propietarios la posibilidad de una nueva transfusión de sangre y un nuevo intento de estabilización del paciente. Al ser informados de los riesgos asociados a una segunda transfusión y de las pocas posibilidades de obtener resultados positivos con la quimioterapia, dado lo agudo del empeoramiento, el pobre

estado físico y la agresividad del tratamiento, los propietarios decidieron aceptar la eutanasia.

Procedimos a la realización de la necropsia del cadáver. Macroscópicamente el primer signo que llamó nuestra atención en la exploración del abdomen fue la extrema palidez de todas las vísceras así como la ausencia de tejido adiposo y un ligero incremento del líquido peritoneal de un color rojo pálido. Ni el bazo, ni el hígado, ni los ganglios linfáticos presentaban alteraciones macroscópicamente apreciables ni en tamaño ni en consistencia al igual que el resto de vísceras abdominales y torácicas.

Tomamos muestras para su estudio histopatológico de ganglios linfáticos sublumbares y mesentéricos craneales, bazo, hígado, riñones, globo ocular y costilla. En el estudio de estas estructuras se prestó una especial atención a la localización e infiltración de las mismas por células de la línea linfoide no siendo detectadas en ninguna de ellas.

El resto de características microscópicas eran normales. A nivel de tejido medular de la costilla (Fig. 7) se observó una población homogénea de células blásticas, con tamaño nuclear medio compatibles con precursores linfoideos y que no aparecen acompañadas del resto de líneas celulares hematopoyéticas confirmando lo observado en los frotis de sangre y médula ossea.

Con la finalidad de confirmar el diagnóstico morfológico de una leucemia aguda de la línea linfoide, remitimos una serie de preparaciones san-



1



2



3...



...10



11...



...26



27...



...55



56...



...88



89...



...127



128...



...162



163...



...205



206...



...239



240...

...

Tabla IV.

	Tinción positiva	Tinción negativa
PEROXIDASA	mieloblastos tardíos programulocitos mielocitos neutrofilicos neutrófilos maduros. eosinófilos monocitos (tinción ligera)	linfocitos eritrocitos megacariocitos
SUDAN BLACK B	granulocitos	resto de líneas celulares
CLORACETATO ESTERASA	mieloblastos tardíos programulocitos neutrófilos (positividad ligera) megacariocitos y basófilos (positividad ligera)	eosinófilos linfocitos monocitos
FOSFATASA ALCALINA	algunos programulocitos mielocitos eosinofílicos	resto de líneas celulares
FOSFATASA ACIDA-A (SIN TARTRATE)	programulocitos (tinción menor con maduración) monocitos linfocitos (sólo ocasionalmente) rubíblos magacariocitos	mieloblastos
FOSFATASA ACIDA-B (CON TARTRATE)	eosinófilos basófilos	monocitos y linfocitos rubíblos y magacariocitos
ALPHA-NAFTIL BUTIRATO ESTERASA	ocasionalmente linfocitos megacariocitos	resto de líneas celulares

Tabla V.

Protocolo 1:	Vincristina Prednisona	0.5 mg/m ² BSA 40-50 mg/m ² BSA 20 mg/m ² BSA	I.V. P.O. P.O.	1 vez por semana diario durante una semana cada 48 h.
Protocolo 2:	Vincristina Ciclofosfamida Prednisona	0.5 mg/m ² BSA 50 mg/m ² BSA 40-50 mg/m ² BSA -20 mg/m ² BSA	I.V. I.V. P.O. P.O.	1 vez por semana 1 vez por semana diario durante una semana cada 48h.
Protocolo 3:	Vincristina L-Asparaginasa Prednisona	0.5 mg/m ² BSA 10.000-20.000 IU/m ² BSA 40-50 mg/m ² BSA 20 mg/m ² BSA	I.V. I.M./S.C. P.O. P.O.	1 vez por semana 1 vez/ 2-3 semanas diario durante una semana cada 48 h.
Protocolo 4:	Vincristina Ciclofosfamida Arabinosido Citosina Prednisona	0.5 mg/m ² BSA 50 mg/m ² BSA 100 mg/m ² BSA 40-50 mg/m ² BSA 20 mg/m ² BSA	I.V. I.V. S.C./I.V. P.O. P.O.	1 vez por semana 1 vez por semana cada 24 h. Durante 2-4 días diario durante una semana cada 48 h.

BSA: Body Surface Area (Superficie corporal)

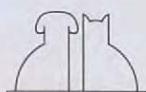
guíneas y de médula ósea al departamento de Biociencias Veterinarias de la Universidad Estatal de Ohio (EE.UU.) para la realización sobre ellas de una batería de tinciones citoquímicas. El resultado de las mismas fue el siguiente:

- Sudan Black B: Las células tumorales fueron uniformemente negativas en la tinción.
- Fosfatasa alcalina: Las células tumorales fueron uniformemente negativas en la tinción. Ningún neutrófilo de los presentes en la preparación se tiñó positivamente.
- Cloracetato esterasa: Las células tumorales

fueron uniformemente negativas en la tinción. Los neutrófilos presentes en las preparaciones se tiñeron positivamente. El patrón negativo de la tinción sobre las células tumorales indica que no son mieloblastos.

- Alfa-naftil butirato esterasa: Las células tumorales fueron uniformemente negativas en la tinción. Tan sólo un macrófago se tiñó positivamente sirviendo como control positivo de esta tinción. La negatividad de la tinción de las células tumorales indica que no son de la línea monocítica.

El patrón negativo en la tinción citoquímica



sobre las células tumorales sugiere que las células afectadas pertenecen a la línea linfoide confirmándose de esta manera el diagnóstico.

DISCUSIÓN.

La **incidencia** de estos procesos en la población canina es muy baja. Según recientes estudios los perros presentan una menor tendencia a desarrollar procesos mieloproliferativos y linfomas de la que tienen los gatos^(40, 41). La especie felina tiene 6.1 veces más posibilidades de desarrollar linfomas y 15.7 veces más de desarrollar procesos mieloproliferativos de las que tiene la especie canina^(21, 43). En el perro, las leucemias representan menos del 10% de todas las neoplasias hemolinfáticas; la relación leucemia: linfoma es de 1:5⁽²⁾. Dentro de los casos de leucemias agudas las que afectan a las células de la línea linfoide son mucho menos frecuentes que las que se desarrollan en la línea mieloide en una proporción de 1:4 de todos los casos agudos⁽³⁹⁾ (Tabla I). En conclusión, los diagnósticos de leucemias en perros son poco frecuentes y que estos procesos neoplásicos sean agudos y afecten a la línea linfoide lo es menos todavía.

La **edad** de presentación de la leucemia linfoblástica aguda es variable⁽⁴¹⁾, aunque una revisión sobre 30 perros diagnosticados de esta neoplasia realizada en el "Animal Medical Center" de Nueva York y publicada en 1983, la edad media de presentación del cuadro clínico era de cinco años y medio con un rango que oscilaba entre 1 y 12 años. Ocho de estos perros tenían menos de cuatro años⁽³²⁾. Un estudio reciente realizado por Keller & Madewell en 1992 ponía de manifiesto que perros con menos de seis meses de edad eran 3.3 veces más susceptibles de desarrollar neoplasias hematopoyéticas que los perros por encima de esa edad⁽²¹⁾. En la especie humana la LLA es el tipo de neoplasia más frecuente en niños entre dos y cinco años de edad⁽³⁶⁾. Las **razas** de gran tamaño parecen presentar una mayor predisposición a este tipo de neoplasias que sus congéneres de menor talla y dentro de ellas, el Pastor alemán está sobrerepresentada⁽⁴¹⁾. En el estudio de Keller & Madewell esta raza suponía el 27% de todos los perros diagnosticados de LLA y el ratio macho:hembra era de 3:2⁽²¹⁾. De esta manera el paciente tipo que sufre una LLA será un perro de gran tamaño, principalmente Pastor alemán, macho y de corta edad, como es el caso que presentamos.

La **etiología** de las LLA tanto en humanos como en pequeños animales no ha sido determinada a pesar de los exhaustivos estudios realizados. La interacción de varios elementos más que causas aisladas parecen ser necesarios para el desarrollo de la enfermedad. Entre ellos caben destacar los virus oncogénicos, radiaciones ionizantes, factores genéticos, congénitos y ambientales⁽³²⁾.

Los **signos clínicos** en perros con leucemias agudas suelen ser indefinidos e inespecíficos y suelen incluir letargia, anorexia, adelgazamiento repentino y progresivo, claudicación, fiebre, palidez, vómitos y diarreas⁽³⁹⁾. En menor medida, pueden observarse signos neurológicos, oculares y cardiorespiratorios si existe infiltración de estos sistemas por los blastos procedentes de la médula ósea^(31, 32). La claudicación cambiante, fiebre y lesiones oculares son más comunes en las leucemias agudas de origen mieloide mientras que los signos neurológicos son más frecuentes en casos linfoides⁽³⁹⁾. La duración media de estos cuadros clínicos en las leucemias agudas es de dos semanas con una oscilación de 1 a 8^(39, 40), contrastando con los cuadros más insidiosos y lentos de las leucemias crónicas y linfomas^(29, 31, 32, 33).

En la **exploración física**, esplenomegalia, hepatomegalia y linfadenopatía son los hallazgos más usuales, aunque de una manera muy leve cuando se presentan⁽²⁾. La linfadenopatía generalizada en perros con leucemias agudas suele ser poco frecuente en comparación con los linfomas y con las leucemias crónicas, constituyendo este hecho un apoyo de cara al diagnóstico diferencial^(31, 30). Las leucemias agudas, tanto mieloideas como linfoides pueden darse sin la presencia de masas tumorales sólidas⁽²²⁾. En el caso que presentamos ninguna alteración de vísceras abdominales ni de ganglios linfáticos pudo ser observada. En un estudio sobre 19 diagnósticos de leucemias agudas realizado en la Universidad de California entre 1979 y 1983 una amplia constelación de lesiones oculares pudieron ser evidenciadas incluyendo hypema, glaucoma, desprendimiento y/o hemorragias de retina, coriorretinitis y conjuntivitis en un 29% de los perros con leucemia mielógena; ninguna lesión ocular se observó en los casos de leucemias linfoblásticas⁽²⁾ al contrario de lo observado en nuestro paciente que presentaba alteraciones en las retinas de ambos ojos.

El cuadro clínico y los hallazgos físicos de las leucemias agudas, tanto linfoides como mieloideas son muy similares en la presentación y en su evolución haciendo del todo imposible el diagnóstico



diferencial de estas dos entidades atendiendo exclusivamente a criterios clínicos^(40, 41), debiendo recurrir a la morfología celular para comprobar la línea celular afectada.

El **diagnóstico** presuntivo de leucemia aguda suele establecerse a partir de la información reunida mediante la anamnesis y el examen físico ya que constituyen cuadros clínicos fácilmente distinguibles de las leucemias crónicas y linfomas. El hemograma completo suele confirmar la patología aunque todos aquellos procesos que cursen con valores hemáticos similares deben ser excluidos con anterioridad.

Los principales *rasgos hematológicos* de la LLA son anemia severa, trombocitopenia y linfblastosis. La anemia es un hallazgo clínico que se caracteriza por una disminución en la masa total de eritrocitos con la consecuente deficiencia en el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos. Suele ser clasificada como regenerativa, con una aumento en la producción de glóbulos rojos, o no regenerativa con respuesta insuficiente de la médula ósea. En el caso de una leucemia aguda, la anemia suele ser normocítica, normocrómica y no regenerativa^(2, 30, 36) coincidiendo con la analítica de nuestro paciente. El conteo de glóbulos blancos está por encima de la media normal, sin embargo algunos pacientes pueden presentar una leucopenia absoluta, hablándose así de leucemias aleucémicas o subleucémicas que se aplican cuando las células tumorales prosperan dentro de la médula ósea pero faltan o son mínimas en la circulación⁽³⁹⁾. En las leucemias crónicas las anemias no alcanzan la severidad de los casos agudos incluso en los perros asintomáticos no son detectadas en absoluto; las plaquetas están dentro del rango de la normalidad o ligeramente por debajo y el conteo de las células de la serie blanca está claramente incrementado debido al aumento del número de linfocitos⁽³¹⁾.

La *morfología celular* en los frotis sanguíneos y/o de médula ósea de perros con LLA pone de manifiesto la existencia de linfocitos inmaduros y la presencia de células uniformes e inmaduras con escaso citoplasma de color azul pálido y núcleo bien delimitado y grande, ligeramente irregular, con un patrón poco definido de cromatina y nucleolos prominentes. El ratio núcleo:citoplasma es normalmente superior al presente en los mieloblastos cuyo núcleo suele ser de menor tamaño y el citoplasma tiene una presencia granular^(2, 36, 42).

Las causas de las citopenias tan llamativas en los casos agudos no están del todo determinadas aunque la hiperproducción de las células malig-

nas, competición por los nutrientes, deficiencia en el aporte sanguíneo de la médula ósea, fallo en la elaboración de sustancias estimulantes o la producción de otras que pueden inhibir la normal mielopoyesis han sido propuestas como responsables de la disminución en la producción de células de las líneas normales y por tanto de la aparición del cuadro clínico⁽³⁹⁾.

Debemos citar otras **técnicas diagnósticas** si queremos precisar el diagnóstico dadas las dificultades que pueden presentarse a la hora de diferenciar morfológicamente las leucemias agudas de origen linfoide de las de origen mieloide ya que las leucemias mieloblásticas pobremente diferenciadas son en su morfología muy similares a las linfoblásticas. En estos casos las **tinciones citoquímicas** pueden ser un gran apoyo a la hora de ratificar o modificar el diagnóstico morfológico; estas técnicas se basan en la presencia de una serie de enzimas específicos en cada una de las líneas celulares de la médula ósea. En un estudio comparativo sobre 20 casos de leucemias realizado en la Universidad de Ohio por Facklam & Kociba en 1985, un 35% de los diagnósticos morfológicos (siete casos) se vieron modificados⁽⁴⁾. Las principales tinciones utilizadas para este fin son: *Peroxidasa*, *Sudan Black B*, *Cloracetato esterasa*, *Fosfatasa Alcalina*, *Fosfatasa ácida-B (con tartrato)*, *Fosfatasa ácida-A (sin tartrato)* y *Alfa-naftil butirato esterasa*, cuyas características de tinción se recogen en la Tabla IV. En el caso de las leucemias que afectan a las células de la línea linfoide y dada su poca afinidad por estos colorantes el diagnóstico se realiza por eliminación de otras líneas celulares y viene a ser confirmado por la negatividad de la tinción. Esta afinidad es menor cuanto menor es el grado de madurez de estas células. Los mieloblastos, morfológicamente más similares a los linfoblastos, presentan un grado de tinción superior (Tabla IV) permitiendo de esta manera diferenciar ambos tipos celulares^(1, 4, 5, 16, 23). En el caso que presentamos ninguna tinción de las células tumorales pudo ser identificada en los frotis remitidos concluyendo de esta manera que la línea celular afectada debía ser la linfoide y que el grado de maduración de las células era mínimo, confirmando de esta manera el diagnóstico morfológico de leucemia linfoblástica aguda.

Otras técnicas que caben ser mencionadas son los **inmunofenotipados** y la **microscopía electrónica**. En el primer caso son técnicas que utilizan anticuerpos monoclonales para los antígenos de membrana celular. Por desgracia muy

pocos de estos anticuerpos se han desarrollado para su aplicación sobre células caninas y tan solo son fiables en tejidos congelados no reaccionando con muestras fijadas en formol ni incluidas en parafina. Recientemente un anticuerpo policlonal se ha desarrollado frente una secuencia de la molécula CD3 humana específica para linfocitos T y otro monoclonal para la molécula BLA36 específica para linfocitos B y que son resistentes al formol y parafina^(8, 46) y que también reaccionan con linfocitos caninos. En el caso clínico que presentamos las tinciones inmunocitoquímicas para CD3 y BLA36 realizadas en la Universidad Autónoma de Barcelona resultaron negativas aunque este resultado es de difícil valoración ya que la muestra de costilla se mantuvo en decalcificación y este proceso pudo modificar la antigenicidad de estos receptores de superficie celular haciéndolos no reactivos con los anticuerpos utilizados.

El **tratamiento** de los perros con leucemias agudas por lo general es infructuoso y el pronóstico para estos pacientes es muy desfavorable en cuanto a perspectivas y calidad de vida. Una opción terapéutica técnicamente posible es el *trasplante de médula ósea*; aunque de sencilla realización, el manejo post-transplante del receptor inmunodeprimido puede resultar difícil y costoso haciéndola prácticamente inviable en la clínica diaria⁽¹²⁾. En los datos recogidos de la bibliografía consultada sobre *quimioterapia*, la mayoría de enfermos

apenas responde a ella y rara vez se consiguen remisiones prolongadas. Las leucemias agudas de origen linfoide tienen en principio una mejor respuesta a la terapia que las mieloídes⁽³⁹⁾. Las tasas de remisión en perros con LLA son del 20 al 40 por ciento y la media de supervivencia rara vez supera los tres meses. Los perros sin tratamiento por lo general no alcanzan las dos semanas de vida (2, 17, 24, 34, 36). Varias son las drogas indicadas para el tratamiento de estos procesos y numerosas las combinaciones que de ellas se proponen (Tabla V), aunque lo negativo del pronóstico así como el elevado coste del tratamiento quimioterápico y de la terapia de apoyo hacen de la eutanasia una opción válida, justificada y casi obligada en casos terminales.

AGRADECIMIENTOS.

Quisiera expresar mi agradecimiento al Dr. Alan S. Hammer del "Kentucky Veterinary Specialists" (Louisville, KY, USA) y a la Dra. Maxey L. Wellman del "College of Veterinary Medicine", The Ohio State University (Columbus, OH, USA) por su asesoramiento y apoyo técnico en la elaboración de este artículo.

Así mismo agradezco sinceramente el interés y colaboración de Jaume Altamira de los laboratorios de diagnóstico histopatológico HISTOVET.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Christopher MM, Metz AL, Klausner J. Acute myelomonocytic leukemia with neurologic manifestations in a dog. *Vet. Pathology*. 1986; 23: 140-7.
2. Couto CG. Clinicopathologic aspects of acute leukemias in the dog. *JAVMA* 1985; 186: 681-5.
3. Evans RJ, Gorman N. Myeloproliferative disease in the dog and cat: Definition, aetiology and classification. *The Veterinary Record* 1987; 121 (21): 490-496.
4. Facklam NR, Kociba GJ. Cytochemical characterization of leukemic cells from 20 dogs. *Veterinary Pathology* 1985; 22: 363-369.
5. Facklam NR, Kociba GJ. Cytochemical characterization of feline leukemic cells. *Veterinary Pathology* 1986; 23: 155-61.
6. Feldman BF, Thomason KJ, Jain, NC. Quantitative platelet disorders. En: *Feldman BF* (ed.): *Hemostasis*. *Veterinary Clinics of North America* 1988; 18 (1): 35-49.
7. Feldman BF. Clinical hematology Seminar. AVEPA. Barcelona 1992.
8. Ferrer, L. Immunohistochemical detection of CD3 antigen (pan T marker) in canine lymphomas. *J Vet Diagn Invest* 1993; 5: 616-620.
9. Graves TK. A potentially misleading presentation and course of AML in a dog. *JAAHA* 1997; 33: 37-41.
10. Green RA, Barton CL. Acute myelomonocytic leukemia in a dog. *JAAHA* 1997; 13: 708-12.
11. Grindem CB, Perman V, Stevens JB. Morphological classification and clinical and pathological characteristics of spontaneous leukemia in 17 dogs. *JAAHA* 1985; 21: 219-26 /21: 227-236.
12. Gasper PW. Bone marrow transplantation: update and current considerations. En: *Kirk-Bonagura* (de.): *Current Veterinary Therapy XI* 1992; 493-496 Saund.
13. Gorman NT. Enfermedades linfoproliferativas caninas: diagnóstico y manejo. *Veterinary International* 1989; 1: 34-60.
14. Gorman NT, Evans RJ. Myeloproliferative disease in the dog and cat: clinical presentations, diagnosis and treatment. *The Veterinary Record* 1987; 121 (21): 490-496.
15. Grindem CB, Stevens JB. Bone Marrow biopsy and evaluation. En: Parry BW (ed.): *Clinical pathology: part II* VCNA 19(4): 669-696.
16. Grindem CB, Stevens JB, Perman, V: Cytochemical reactions in cells from leukemic dogs. *Vet Pathol*. 1986; 23: 103-9.
17. Hammer AS. Prevention and treatment of chemotherapy complications. En: *Kirk-Bonagura* (ed.) *Current Veterinary Therapy XI* 1992; 409-414. Saunders.
18. Harvey JW. Well-differentiated lymphocytic leukemia in a dog: long term survival without therapy. *Veterinary Pathology* 1981; 18: 37-47.
19. Howard A. Transfusion practices and costs in dogs. *JAVMA* 1992; 201: 1697-701.
20. Jain NC, Blue JT, Grindem CB. Proposed criteria for classification of acute myeloid leukemia in dogs and cats. *Vet. Clin. Pathology* 1992; 20: 63-82.
21. Jain NC. The leukemias: General aspects. En: Jain, N.C. (ed): *Essentials of Veterinary Haematology* (Chapter 19). 307-318. Lea & Febiger, 1993.
22. Jain NC. The leukemias. En: Jain NC. (ed): *Essentials of Veterinary Haematology* (Chapter 20) 319-347 Lea & febiger, 1993.
23. Jain NC, Madewell BR, Weller RE *et al*. Clinical-pathological findings and cytochemical characterization of myelomonocytic leukemia in 5 dogs. *J. Comp. Path.* 1981; 91: 17-31.
24. Keating MJ, Freireich, EJ. Acute myelogenous leukemia. En: Bick RL, ed. *Hematology: Clinical and Laboratory Practice*. St. Louis: Mosby, 1993 1161-94.
25. Klag AR, Giger U, Shofer FS. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases. (1986-1990) *JAVMA* 1993; 202: 783-8.
26. Kyle, RA. Diagnostic criteria of multiple myeloma. *Hematol. Onc. Clin. America*. 1992; 6:347-58.
27. Kyle RA. The monoclonal gammopathies. *Clinical Chem.* 1994; 40: 2154-61.

28. Kyle, R.A. Robinson, RA. Katzmann, JA. The clinical aspects of biclonal gammopathies. *AM J of MED* 1981; 71: 999-1009.
29. Latimer KL, Dykstra MJ. Acute monocytic leukemia in a dog. *JAVMA* 1984; 184 (7): 852-854.
30. Latimer KL, Meyer DJ. Leukocytes in health and diseases. *En: Ettinger (ed.): Textbook of Veterinary Internal Medicine* 1989; Third edition. 2181-2224 Saunders.
31. Leifer CE, Matus RE, Patnaik AK, MacEwen EG. Chronic myelogenous leukemia in the dog. *JAVMA* 1983; 183 (6): 686-689.
32. Leifer CE, Matus RE. Lymphoid leukemia in the dog. *Veterinary Clinics of North America* 1985; 15: 723-739.
33. Leifer CE, Matus RE. Chronic lymphocytic leukemia in the dog: 22 cases. *JAVMA* 1986; 189: 214-217.
34. Linnabary RD, Holscher MA, Glick AD *et al.* Acute myelomonocytic leukemia in a dog. *JAAHA* 1978; 14: 71-5.
35. Lichtman MA, Henderson ES. Acute myelogenous leukemia. *En: Williams WJ (ed) : Hematology*. New York: Mc Graw-Hill 1990; 251-72.
36. Matus RE, Leifer, CE, MacEwen EG. Acute lymphoblastic leukemia in the dog: a review of 30 cases. *JAVMA* 1983; 183: 859-62.
37. McEwen EG. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. *En: Withrow, S.J. (ed) : Veterinary Clinical Oncology* 1989; pp 380-393. JB Lippincott.
38. Morris JS. Canine lymphoid leukemia and lymphoma with bone marrow involvement: a review of 24 cases *Journal Small Animal Practice* 1993; 34: 72-79.
39. Nelson RW. Leucemias. *En: Nelson RW, Couto CG (ed.): Pilares de Medicina Interna en Pequeños Animales* 1995; pp.815. Intermédica.
40. Ogilvie GK, Obadovich, JE. Hematopoietic growth factors: clinical use and implications. *En: Kirk-Bonagura (ed): Current Veterinary Therapy XI* 1992; 466-469. Saunders, Philadelphia.
41. Ogilvie GK. Bone Marrow neoplasia. *En: Ogilvie-Moore (eds): Managing the Veterinary Cancer Patient* 1995; 260-289. VLS.
42. Rohrig, KE. Acute myelomonocytic leukemia in a dog. *JAVMA* 1983; 182: 137-41.
43. Schneider R. Comparison of age and sex specific incidence rate patterns of the leukemia complex in the cat and the dog. *Journal Nat. Cancer Inst* 1983; 70: 971.
44. Shelly S. Classification of leukemias. *Proceeding of Ten Annual Veterinary Medical Forum* 1992; Pp 7-9.
45. Shelly S. Causes of canine pancytopenia. *Compendium Cont. Education Small Animal Practice* 1988; 10 (1): 9-16.
46. Steele KE. T-cell-rich B-cell lymphoma in a cat. *Vet pathol* 1997; 34:47.
47. Weiser MG. Erythrocyte and associated disorders. *En: Ettinger, ed. : Texbook of Veterinary Internal Medicine* 1989; Third edition, 2145-2180. Saunders, Philadelphia.
48. Weiss, DJ. Aplastic anemia. *En: Kirk-Bonagura (ed): Current Veterinary Therapy XI* 1992; 479-484, Saunders, Philadelphia.

