

LEUCEMIA MIELOPROLIFERATIVA: REVISIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Alvarado, A. M. E. *; Molina, P. E.N.¹; Delgado, G. de la C. M.²

Resumen

La leucemia mieloproliferativa (LM) se encuentra dentro de los síndromes mieloproliferativos caracterizada por una producción excesiva de uno o varios de los tipos de leucocitos, sobre todo en la médula ósea, pero también en localizaciones extramedulares como bazo e hígado, con cantidades variables de leucocitos inmaduros atípicos; por lo general, el recuento de leucocitos periféricos, es superior a $100 \times 10^9/L$. Esta patología se ha descrito tanto en perros como en gatos, sin embargo, no es frecuente y parece no tener predilección racial o por la edad. Su diagnóstico suele ser de gran dificultad en fases tempranas por lo que usualmente es diagnosticada gracias a las complicaciones clínicas de infección o hemorragia secundaria a la disfunción de los neutrófilos y trombocitopenia. En éste documento se expone un probable caso de leucemia mielóide en un perro de 6 años, macho de raza bóxer.

Introducción

Las leucemias son neoplasias originadas a partir de las células precursoras hematopoyéticas de la médula ósea, éstas no sufren la diferenciación terminal, por lo que se autorepican pero no son funcionales. En los caninos, las leucemias representan tan solo el 10% de las neoplasias hematopoyéticas¹¹.

La LM es la proliferación neoplásica de leucocitos principalmente de los neutrófilos con presencia de todos los estadios de desarrollo, así como de los monocitos¹⁰. Las células madre neoplásicas tienen la capacidad de circular y alojarse en órganos hematopoyéticos secundarios, sobretodo en el bazo, donde dan lugar a la hematopoyesis extramedular⁹. Tienen un curso intrigante pues pueden cursar con signología muy vaga y por esto pueden ser subdiagnosticadas, aunado a que son patologías de escasa presentación en caninos, por lo que pueden no ser diagnosticadas hasta que ha pasado el suficiente tiempo como para que el pronóstico se vuelva de reservado a malo. Es poco común en perros y gatos, y sin predilección por edad o raza⁵. Aunque por lo general la causa es desconocida, entre los agentes etiológicos se encuentran factores ambientales, como la exposición a radiaciones o a ciertos agentes tóxicos, mismos que pueden desencadenar alteraciones genéticas, las cuales juegan un papel importante como agentes etiológicos².

Algunas investigaciones reportan que en el perro existe un equivalente al cromosoma Filadelfia de los humanos, con la translocación entre los cromosomas 9 y 26, llamado cromosoma Raleigh, generando una proteína análoga a la de los humanos, por lo que no se descarta la posibilidad de que ésta sea una de las principales causas como lo es en humanos⁹.

En medicina veterinaria se han descrito tres fases en el caso de las leucemias (mielodisplasia, leucemia mielóide aguda y la crónica), pero la mayoría de los pacientes se presentan en la fase crónica, siendo la fase donde existe menor posibilidad de respuesta terapéutica y supervivencia, existiendo una representación de población celular neutrofilica y/o monocitosis proliferativa madura o bien diferenciada, con menos del 30% de células medulares blásticas,

*EMVZ. Michel Estefanía Alvarado Astorga

¹ MVZ MMVZ Erla Neus Molina Porras

² MVZ Esp. Mussme Delgado García de la Cadena

Hospital Universitario de Enseñanza Veterinaria UJED. Av. Veterinaria 212, Valle del Sur, C.P.34120 Durango, Dgo. Tel. 618 130 1097.

Email: mussme_taz@hotmail.com

mientras que en la aguda, los blastos son detectados en la sangre en el 98% de los casos, pero superan el 30% de los leucocitos, además de signos como anemia, mucosas pálidas, hemorragias por trombocitopenia, hepatomegalia y esplenomegalia, además de deterioro progresivo del estado del paciente ^{12,7}. La muerte se debe generalmente a complicaciones por infección o hemorragia secundaria a la disfunción de los neutrófilos, monocitos y trombocitopenia. En algunos casos, hay "crisis blástica", con transformación de leucocitos bien diferenciados hacia otros con precaria diferenciación, con excesivo número de células blásticas en la sangre periférica y en la médula ósea ¹⁴, por lo que se vuelve importante la microscopía electrónica, inmunofenotipificación para la confirmación de la expresión CD14 y/o las coloraciones citoquímicas (como la esterasa no específica) para la diferenciación y confirmación del linaje de los blastos ⁷.

Los signos comprenden la pérdida de peso, letargia y debilidad progresiva, fiebre, mucosas pálidas, diarrea, vómitos y linfadenopatía leve ^{1,2}. El diagnóstico mediante la exploración física, puede ser un desafío por los signos inespecíficos, por lo que debe realizarse una evaluación minuciosa de los hallazgos hematológicos, que incluyen anemia normocítica-normocrómica, arregenerativa; trombocitopenia, leucocitosis ($40-200 \times 10^9/L$), neutrofilia ($>100 \times 10^9/L$) con desviación a la izquierda (posiblemente desorganizada con presencia de leucocitos en banda, metamielocitos y solo un pequeño número de promieloblastos), monocitosis, eosinofilia, basofilia y/o trombocitopenia. En la citología, dependiendo del tipo de leucemia, los monocitos, monoblastos, mielocitos y metamielocitos tienden a predominar, la morfología de neutrófilos es anormal (leucocitos en banda gigantes). Al realizar la punción de la médula ósea, los hallazgos son la hiperplasia granulocítica, hiperplasia eritroide, hiperplasia monocítica y la hiperplasia megacariocítica. La ecografía puede ser de utilidad para comprobar la esplenomegalia, hepatomegalia y linfonodos abdominales reactivos ^{1, 12,13}. El tratamiento sugerido es la hidroxurea a una dosis de 20-25 mg/kg PO c/12h durante 4-6 semanas, una vez que el recuento de neutrófilos baje a $15-20 \times 10^9/L$, se puede continuar el tratamiento con la mitad de la dosis o 50mg/kg 3-4 veces por semana ^{7,10}. También se puede utilizar el busulfano, de 2-6 mg/kg vía oral y se debe suspender al alcanzar un recuento leucocitario menor a $20 \times 10^9/L$, para evitar aplasia a largo plazo ². Al presentarse una crisis blástica, pueden utilizar la citosina, a una dosis de 100-200 mg/m² en goteo EV durante 4 horas, y la mitoxantrona a dosis de 4-6 mg/m² en goteo IV durante 4 horas; repitiendo cada 3 semanas ^{2, 14}. El pronóstico llega a ser reservado aún con tratamiento, sin embargo, la literatura describe rangos de supervivencia de 4-15 meses con tratamiento; también se documenta supervivencia de hasta algunos años. El pronóstico se torna rápidamente malo si se presenta una crisis blástica, ya que la supervivencia de los pacientes es casi nula ^{10, 7}.

Objetivo

El objetivo es la presentación de un estudio de caso con este posible diagnóstico, dada la poca frecuencia de presentación y los signos inespecíficos que pueden presentarse, lo cual dificulta frecuentemente, el poder dar un diagnóstico certero y por tanto un tratamiento adecuado, disminuyendo con esto, el de por sí bajo tiempo de sobrevida de la mascota.

*EMVZ. Michel Estefanía Alvarado Astorga

¹ MVZ MMVZ Erla Neus Molina Porras

² MVZ Esp. Mussme Delgado García de la Cadena

Hospital Universitario de Enseñanza Veterinaria UJED. Av. Veterinaria 212, Valle del Sur, C.P.34120 Durango, Dgo. Tel. 618 130 1097.

Email: mussme_taz@hotmail.com

Caso clínico

El 9 de octubre de 2018 se presentó “Rocky” a consulta el Hospital Universitario de Enseñanza Veterinaria de la FMVZ-UJED, un Bóxer macho, de 6 años, en estado de postración.

Comentó el propietario que, desde el 4 de octubre, lo notaron triste. Lo llevaron con un MVZ quien comentó que tenía “aumentada la temperatura”, inyectándole medicamento sin comentar principio activo y dosis. A los dos días siguientes vomitó en varias ocasiones, y el día de la consulta volvió a vomitar. Reportaron haber puesto veneno para ratas en su casa, pero no estaban seguros que lo hubiese ingerido.

Al examen físico el paciente se encontró en estupor, con una frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, una frecuencia cardíaca de 100 lpm apenas audible y ausencia del pulso femoral; sus mucosas estaban pálidas con un tiempo de llenado capilar mayor a 3 segundos y temperatura de 34.6° C, además se le registró deshidratación del 8%.

La lista de problemas quedó como: 1. Hipotermia 2. Deshidratación de 8%, 3. Ausencia de pulso femoral, 4. Aumento en el tiempo de llenado capilar, 5. Mucosas pálidas, 6. FC de 100 lpm, 7. Vómito, 8. Estupor 9. Aumento de temperatura inicial (H.C.); por tal motivo, la lista maestra tuvo como punto I. Deshidratación (1,3,4,5,6,8), punto II Vómito (2,3, 4) y punto III aumento de temperatura inicial. Los diagnósticos diferenciales para el punto I de la lista maestra (deshidratación) incluyeron a) infección bacteriana (*Salmonella/E. coli*) con septicemia asociada, b) hemorragias internas asociadas a posible consumo de raticidas, c) vómitos por intoxicación farmacológica. Para el punto II, que era el vómito, se sospechó de a) infección bacteriana (*Salmonella/E. coli*), b) intoxicación farmacológica; c) raticidas. Para el punto III, el aumento de temperatura inicial se asoció a posible infección bacteriana (*Salmonella/E. coli*).

Debido a esto, se tomó un hemograma pensando como diagnóstico presuntivo una infección bacteriana con posible septicemia y como plan terapéutico se realizó administración IV de terapia de mantenimiento y deshidratación con Sol. NaCl 0.9% adicionada con glucosa 5%, colocado en jaula térmica y uso de métodos físicos para elevar su temperatura. Sin embargo, una vez que el paciente presentó una ligera mejoría en el estado de alerta y temperatura, se remitió a hospitalización externa en lo que se obtenían resultados de laboratorio, ya que no se contaba en ese momento con servicio de hospitalización en el área.

Evolución clínica del paciente

En lo que llegaba el paciente a la clínica externa para su hospitalización, el laboratorio clínico reportó una trombocitopenia de $51 \times 10^9/L$ y leucocitosis de $156.9 \times 10^9/L$. En la revisión del frotis sanguíneo (diferencial leucocitario), se observó leucocitos maduros en su mayoría monocitos, así como células inmaduras neoplásicas, varias de ellas, correspondientes a monocitos (monoblastos y promonocitos). (ver figura 1, 2, 3, 4, y 5), por lo que el diagnóstico presuntivo quedó como posible leucemia mieloproliferativa con diferenciación monocítica, probablemente M5. Sin embargo, cuando se comunicaron los resultados a la clínica externa, para toma de muestras de médula ósea, informaron que llegó el paciente en arresto cardiorespiratorio que no respondió al manejo de RCCP, por lo cual los propietarios decidieron realizar la cremación inmediata del cuerpo, lo que impidió el aspirado y revisión de la médula ósea.

*EMVZ. Michel Estefanía Alvarado Astorga

¹ MVZ MMVZ Erla Neus Molina Porras

² MVZ Esp. Mussme Delgado García de la Cadena

Hospital Universitario de Enseñanza Veterinaria UJED. Av. Veterinaria 212, Valle del Sur, C.P.34120 Durango, Dgo. Tel. 618 130 1097.

Email: mussme_taz@hotmail.com

Discusión clínica

La LM es descrita como una leucemia muy poco frecuente, y con más presentación en perros que en gatos. Además de que no tiene predisposición racial, por edad o sexo. Sin embargo alguna literatura también menciona que podrían ser susceptibles los perros jóvenes menores a 2 años de edad ^{1, 5}.

En cuanto a la etiología, pueden estar implicados factores ambientales como la exposición a radiaciones o a ciertos agentes tóxicos, mismos que pueden desencadenar alteraciones genéticas, las cuales juegan un papel importante como agentes etiológicos, así como también la presencia del cromosoma Raleigh (análogo al cromosoma Filadelfia en humanos) ^{2, 9}. Debido a que no se pudo indagar más acerca de la historia clínica de “Rocky” se desconoce si anteriormente haya tenido exposición a radiación y esto haya tenido un efecto genético, o si la predisposición genética haya sido adquirida por algún factor hereditario.

Se dice que la presentación suele ser asintomática al principio, y después se presenta signología inespecífica como pérdida de peso, letargia, depresión, palidez en las mucosas e hipertermia, linfadenopatía leve, por lo que suele ser subdiagnosticada en algunos casos. Con la progresión de la enfermedad se presentan signos como esplenomegalia, hepatomegalia y tendencia a sufrir hemorragias ^{1, 2, 5}, mientras que “Rocky” presentó depresión, anorexia, vómitos y un grado de hipotermia muy marcado, con signología muy vaga.

Como lo mencionan varios autores, el diagnóstico de LM puede ser un desafío ya que es asintomática o con signos inespecíficos; en consecuencia, debe realizarse una evaluación de los hallazgos hematológicos y de médula ósea. Las pruebas utilizadas son el hemograma, apoyándose también en el aspirado de médula ósea, la tinción citoquímica de blastos en frotis de sangre y médula ósea, y la ecografía para observar si se presenta esplenomegalia ^{2, 3, 12, 13, 14}. En el caso de “Rocky” el hemograma arrojó anomalías como trombocitopenia severa, leucocitosis ($156.9 \times 10^9/L$) por monocitosis, además una ligera hiperproteinemia. En el diferencial, se observó leucocitos inmaduros neoplásicos, varios de ellos, correspondientes a monocitos (monoblastos y promonocitos).

La literatura marca que el principal objetivo del tratamiento es la paliación, pues en sí, los signos y hallazgos físicos están estrechamente relacionados con el recuento leucocitario, el cual se debe mantener por debajo de $25 \times 10^9/L$ para evitar algunos signos. El principal fármaco utilizado es la hidroxiaurea a una dosis de 20-25 mg/kg VO cada 12 horas durante 4-6 semanas. Cuando el recuento baja a $15-20 \times 10^9$, se debe continuar con la mitad de la dosis o usar una dosis de 50mg/kg 3-4 veces por semana. También se puede utilizar el busulfano, que crea una reacción de aniquilación celular, administrando de 2-6 mg/kg vía oral y suspender al alcanzar un recuento leucocitario menor a 20×10^9 para evitar aplasia a largo plazo ^{2, 4, 10, 14}. Debido al fallecimiento de “Rocky”, el único tratamiento que se le administró fue la fluidoterapia de Sol. NaCl 0.9% con dextrosa al 5%, esto para aumentar la presión sanguínea, tasa metabólica del animal y que la termorregulación se restableciera.

El pronóstico es reservado y se torna rápidamente malo si se presenta una crisis blástica, ya que la supervivencia de los pacientes es casi nula. La literatura también menciona que es posible la muerte del paciente debido a complicaciones de infección o hemorragia, debido a la ausencia de neutrófilos y monocitos funcionales y la ausencia de plaquetas ^{10, 14}. Se piensa que en este caso, Rocky falleció a causa a una infección no controlada y por hemorragia interna

*EMVZ. Michel Estefanía Alvarado Astorga

¹ MVZ MMVZ Erla Neus Molina Porras

² MVZ Esp. Mussme Delgado García de la Cadena

Hospital Universitario de Enseñanza Veterinaria UJED. Av. Veterinaria 212, Valle del Sur, C.P.34120 Durango, Dgo. Tel. 618 130 1097.

Email: mussme_taz@hotmail.com

asociada a la trombocitopenia severa por lo que es de gran probabilidad que se encontraba en la última fase de la LM.

Conclusiones

Esta patología, representa un desafío para los médicos veterinarios, esto se debe a dos factores. El primero es el complicado diagnóstico al examen físico por su nula o inespecífica signología, el segundo es que en México la mayoría de los propietarios no acceden a realizar pruebas diagnósticas en sus mascotas, lo que en ésta patología es sumamente indispensable sobretodo porque como se ha mencionado, el diagnóstico debe realizarse preferentemente entre las dos primeras fases de la enfermedad antes de que el pronóstico sea muy malo.

Debido al fallecimiento de "Rocky" no se pudo realizar un seguimiento o propuestas de tratamiento, lo cual habría sido muy enriquecedor en cuestión de conocimientos.

La muerte de nuestro paciente se atribuye a una hemorragia interna asociada a la trombocitopenia severa por el secuestro de éstas células en los órganos hematopoyéticos o por la disminución de trombocitos funcionales o maduros en la circulación.

Literatura consultada

1. Benjamin, M.M. (1984) Manual de patología clínica en veterinaria. 1ra ed. LIMUSA. México
2. Birchard & Sherding (1996) Manual clínico de pequeñas especies. Vol.1. 1ra ed. McGraw-Hill Interamericana. México
3. Bush, B.M. (1982) Manual del laboratorio de análisis clínicos. 1ra ed. ACRIBIA España
4. Chandler E.A. *et al* (1986) Medicina y terapéutica caninas. 1era ed. Acribia España
5. Cowell, R.L. *et al* (2009) Diagnóstico citológico y hematológico del perro y el gato. 3ra ed. Elsevier España
6. Day, M. *et al* (2013) Hematología y transfusión en pequeños animales. 1ra ed. EGEDSA España.
7. Ettinger, S.J., Feldman E.C. (2007) Tratado de medicina interna. 6ta ed. Elsevier España
8. Feijóo, S.M., *et al*. (2016) Leucemia mieloide crónica, como causa de diarrea crónica en perros. V.A. XXXIII(340).
9. Kumar, V., *et al* (2005) Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 7ma ed. Elsevier España
10. Morgan, R.V. (1999) Clínica de pequeños animales. 3ra ed. Harcourt Brace. España
11. Nelson R.W., Couto C.G., *et al*. (2000) Medicina interna de animales pequeños. Vol. 1. 2da ed. Inter-Medica. Argentina.
12. Pereira, M.E., *et al*. (2012) Leucemia mieloide crónica en pacientes caninos: rasgos epidemiológicos y aproximación diagnóstica. V.A. XXIX (295).
13. Schaer, M. (2006) Medicina clínica del perro y el gato. 1ra ed. Elsevier Masson España.
14. Withrow S.J., Vail D.M. (2007) Withrow and Macewen's Small Animal Clinical Oncology. 4th ed. Saunders Elsevier. Canadá.

*EMVZ. Michel Estefanía Alvarado Astorga

¹ MVZ MMVZ Erla Neus Molina Porras

² MVZ Esp. Mussme Delgado García de la Cadena

Hospital Universitario de Enseñanza Veterinaria UJED. Av. Veterinaria 212, Valle del Sur, C.P.34120 Durango, Dgo. Tel. 618 130 1097.

Email: mussme_taz@hotmail.com

HEMOGRAMA PERRO

09 de octubre de 2018

Número de caso:	18/ 658
Nombre del paciente:	Rocky
Edad:	6 años
Sexo:	Macho
Número de expediente:	18-10-078

Artefactos	
Hemólisis	-
Lipemia	-
Ictericia	1+

Analito	Resultados	Unidades		Valores de referencia	Morfología de eritrocitos		
Hematocrito	0.43	L/L		0.37-0.55	Anisocitosis	-	
Hemoglobina	163	g/L		120-180	Policromasia	-	
Eritrocitos	6.5	$\times 10^{12}/L$		5.5-8.5	Hipocromia	-	
VGM	66	fL		60-77	Rouleaux	1+	
CGMH	379	g/L	A	320-360	Esferocitos	-	
Reticulocitos	ND	$\times 10^9/L$		< 60	Aglutinación	-	
Plaquetas	51	$\times 10^9/L$	B	200-500	Poiquilocitos:	Ninguno	
MPV	6.5	fL		3.9-11.1			
Sólidos Totales	76	g/L	A	60-75			
Otros hallazgos							
Leucocitos	%	156.9	$\times 10^9/L$	A	6.0-17.0	Metarrubricitos	-
Neutrófilos	7	11.0	$\times 10^9/L$		3.0-11.5	Neutrófilos tóxicos	-
Bandas		0.0	$\times 10^9/L$		0-0.3	Linfocitos reactivos	-
Metamielocitos		0.0	$\times 10^9/L$		0	Hemoparásitos	-
Mielocitos		0.0	$\times 10^9/L$		0	Cuerpos de inclusión	-
Linfocitos	3	4.7	$\times 10^9/L$		1.0-4.8	Otros:	Ninguno
Monocitos	67	105.1	$\times 10^9/L$	A	0.1-1.4		
Eosinófilos		0.0	$\times 10^9/L$	B	0.1-0.9		
Basófilos		0.0	$\times 10^9/L$	B	0		
Leucocitos neoplásicos	23	36.1	$\times 10^9/L$	A	0		

Método de medición: Impedancia.

Revisor:

MVZ MMVZ Cert. Erla Neus Molina Porras
Patóloga Clínica

Figura 1. Hemograma del paciente con los hallazgos mencionados

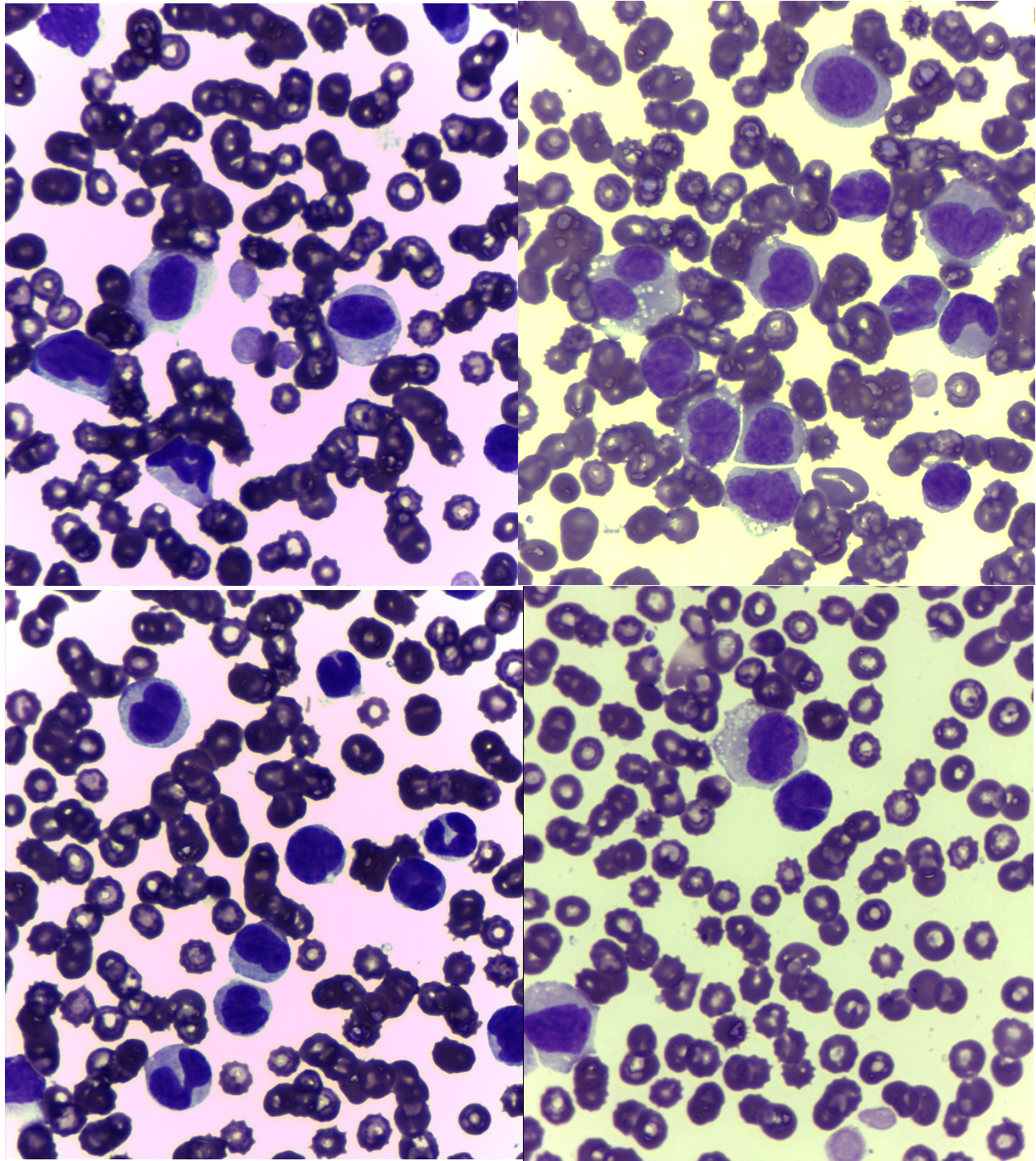
*EMVZ. Michel Estefanía Alvarado Astorga

¹ MVZ MMVZ Erla Neus Molina Porras

² MVZ Esp. Mussme Delgado García de la Cadena

Hospital Universitario de Enseñanza Veterinaria UJED. Av. Veterinaria 212, Valle del Sur, C.P.34120 Durango, Dgo. Tel. 618 130 1097.

Email: mussme_taz@hotmail.com



Figuras 2, 3, 4 y 5, con los hallazgos al frotis sanguíneo del paciente

*EMVZ. Michel Estefanía Alvarado Astorga

¹ MVZ MMVZ Erla Neus Molina Porras

² MVZ Esp. Mussme Delgado García de la Cadena

Hospital Universitario de Enseñanza Veterinaria UJED. Av. Veterinaria 212, Valle del Sur, C.P.34120 Durango, Dgo. Tel. 618 130 1097.

Email: mussme_taz@hotmail.com