

# LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: REPORTE DE CASO CLÍNICO

Celorio, US<sup>1\*</sup>; Saavedra CM<sup>2</sup>, Samperio GM<sup>3</sup>

## Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es considerada una enfermedad poco común que afecta a pacientes mayores de 5 años. Los signos clínicos más reportados son letargia, anorexia, pérdida de peso, vómito y diarrea; tiene un pronóstico de reservado a malo por ser una neoplasia altamente proliferativa en médula ósea e infiltrativa en otros órganos y el tiempo de supervivencia es de 1-6 meses con tratamiento.

Se presenta a consulta un canino, Pastor Belga, hembra esterilizada, de 12 años; con historia de heces amarillas, fétidas y pastosas desde hace 10 días. La observan deprimida y con hiporexia. Al examen físico general se palpó el abdomen distendido en la porción craneal. En el hemograma se evidenció anemia moderada no regenerativa, leucocitosis por linfocitosis marcada, que junto con la anamnesis referida son hallazgos asociados a un trastorno linfoproliferativo. Posteriormente, se realizó aspirado de médula ósea para citología y se observaron hallazgos de LLA. Se inició con el protocolo quimioterapéutico COP más L-asparaginasa. La paciente lleva 10 meses de vida desde que se diagnosticó con LLA.

## Introducción

Las leucemias son neoplasias malignas que proceden de los precursores hematopoyéticos en la médula ósea.<sup>3</sup>

Se pueden clasificar en 2 amplias categorías con base en la línea celular de la que proceden: linfocítica y mielocítica<sup>2</sup>; posteriormente, se clasifican por el curso clínico y las características de las células neoplásicas que puede ser agudas o crónicas. Las leucemias agudas se caracterizan por una progresión agresiva y por la presencia de células inmaduras en médula ósea y sangre periférica. Las leucemias crónicas son de progresión lenta, en muchas ocasiones no presentan signos clínicos y las células predominantes son células maduras.<sup>3</sup> También se pueden clasificar con base en el número de células neoplásicas que alcanzan la circulación sanguínea periférica; cuando las células están presentes únicamente en médula ósea se le conoce como forma aleucémica o leucemia preleucémica porque no hay células neoplásicas en circulación; cuando hay poca cantidad de estas células circulando en sangre periférica se le conoce como leucemia subleucémica; cuando hay gran cantidad de en circulación sanguínea periférica y se infiltran en otros órganos se le conoce como leucemia leucémica.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Sofía Celorio Uribe, Médico Veterinario Zootecnista. Hospital Veterinario UVM, Calzada de Tlalpan Col. Santa Úrsula Coapa Delegación Coyoacán, dentro de las instalaciones de UVM Campus Coyoacán. Teléfono de contacto: 5544846935. Correo electrónico: [scu0901@gmail.com](mailto:scu0901@gmail.com)

<sup>2</sup>Mónica Saavedra Cruz, Maestra en Medicina Veterinaria y Zootecnia: Patología Clínica Veterinaria, FMVZ UNAM. Teléfono de Contacto: 5535662350. Correo electrónico: [mvzmsaavedra@hotmail.com](mailto:mvzmsaavedra@hotmail.com)

<sup>3</sup>Mónica Samperio Gama, Especialista en Medicina y Cirugía de Perros y Gatos, FMVZ UNAM. Teléfono de contacto: 5521091509. Correo electrónico: [monica.samperio@uvmnet.edu](mailto:monica.samperio@uvmnet.edu)

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es considerada una enfermedad poco común que afecta a pacientes mayores de 5 años. Los signos clínicos más reportados son letargia, anorexia, pérdida de peso, vómito y diarrea; los signos menos comunes son fiebre, distrés respiratorio, déficit neurológico, poliuria y polidipsia. Se puede observar esplenomegalia en más del 70% de los perros afectados, hepatomegalia en 50% de los casos y linfadenopatía entre el 40-50% de los casos.<sup>6</sup> Los órganos afectados cuando hay infiltración son bazo, hígado, sistema nervioso, huesos, linfonodos y tracto gastrointestinal.<sup>5</sup>

Los estudios de laboratorio para diagnosticar LLA son hemograma, aspiración/biopsia de médula ósea e inmunofenotipificación. En el hemograma se observa leucocitosis con un elevado porcentaje de linfoblastos que puede acompañarse con anemia, trombocitopenia y/o neutropenia.<sup>8,10</sup> Sin embargo, esto no es constante y se pueden encontrar formas aleucémicas en donde apenas se observan blastos circulantes, leucopenia con presencia de linfocitos atípicos acompañado de anemia severa y trombocitopenia.<sup>1,4,7</sup>

En la evaluación de la médula ósea se observan >20% de linfoblastos y disminución de los precursores mielocíticos, eritrocíticos y megacariocíticos.<sup>6,7</sup>

La inmunofenotipificación sirve para determinar el linaje celular, puede detectar la expresión específica de los antígenos de los linfocitos usando un panel de anticuerpos monoclonales para determinar el fenotipo.<sup>6</sup> Esta prueba es de gran utilidad porque da un diagnóstico certero y provee información útil para el pronóstico y el tratamiento.<sup>9</sup>

La LLA se puede confundir con linfoma multicéntrico en estadio V por presentar linfadenopatía multicéntrica con compromiso en médula ósea, se puede diferenciar por citometría de flujo utilizando el marcador CD34 siendo positivo en LLA y generalmente negativo en linfoma.<sup>4,6,7</sup>

El tratamiento para LLA es principalmente la administración de quimioterapéuticos como la vincristina, prednisona, ciclofosfamida y L-asparaginasa. La doxorubicina se puede administrar, pero se prefiere reservar su uso en protocolos intensivos o como agente de rescate. La combinación de vincristina y prednisona es la terapia de inducción para LLA; la L-asparaginasa se agrega para incrementar una respuesta inicial pero no se debe de utilizar de mantenimiento porque desarrolla una rápida resistencia. La quimioterapia debe detenerse cuando las plaquetas se encuentran  $<50 \times 10^9/L$  y neutrófilos  $<2.5 \times 10^9/L$ , cuando ocurre, es necesario hospitalizar al paciente, administrar terapia de soporte y antibioterapia cuando los neutrófilos se encuentran por debajo de  $<0.5 \times 10^9/L$ .<sup>6</sup>

La destrucción de un número grande de células neoplásicas durante el tratamiento puede resultar en un síndrome de lisis tumoral, que resulta de la salida masiva de productos intracelulares que ocurre durante la fase inicial del tratamiento de un tumor altamente responsivo a la quimioterapia. La muerte repentina de las células tumorales libera metabolitos de bases nitrogenadas púricas de ADN, además de fósforo y potasio.<sup>6</sup>

El pronóstico para LLA es de reservado a malo por ser una neoplasia altamente proliferativa en médula ósea y en otros órganos<sup>4</sup>; generalmente sin quimioterapia mueren rápidamente dentro de unas pocas semanas. El periodo de remisión solo ocurre en 30% de los pacientes tratados. El tiempo de supervivencia es de 1-6 meses con tratamiento.<sup>6</sup>

## Objetivo

El objetivo del presente trabajo es describir el caso de un paciente geriátrico diagnosticado con leucemia linfoblástica aguda y su evolución clínica hasta superar el periodo de supervivencia reportado en perros.

## Descripción del caso clínico

Se presenta a consulta un canino, Pastor Belga, hembra esterilizada, de 12 años; con historia de heces amarillas, fétidas y pastosas desde hace 10 días. La observan deprimida y con hiporexia. Al examen físico general se palpó el abdomen distendido en la porción craneal. De acuerdo con los hallazgos en la evaluación del paciente y la historia clínica, la lista de problemas queda de la siguiente manera:

- 1.-Distensión abdominal
- 2.-Diarrea pastosa y amarillenta
- 3.-Depresión
- 4.-Hiporexia

### Lista maestra:

I.- Distensión abdominal (2, 3, 4)

### Diagnósticos diferenciales:

I.- Distensión abdominal	HC	EFG	Hg	QS	Citología	Rx	US	Coproparasitoscópico
a.- Neoplasia	O	O	O	O	O/C	O	O	-
b.- Parasitosis	O	O	O	-	-	-	-	C
c.- Enf. infl. intestinal	O	O	O	-	-	-	O	-
d.- Vólvulo gástrico	O	O	O	O	-	O/C	-	-

Se mandó a casa con pantoprazol, metronidazol, ampicilina, metoclopramida y butilioscina; al día siguiente se toma muestra de sangre para hemograma y perfil completo. En el hemograma se evidenció anemia moderada no regenerativa, leucocitosis por linfocitosis marcada (células compatibles con linfoblastos), que junto con la anamnesis referida son hallazgos asociados a un trastorno linfoproliferativo y se sugiere de una neutropenia marcada asociada a un proceso inflamatorio agudo/severo y/o a una disminución en producción, aunque el valor de los neutrófilos se encuentre dentro de rangos normales (cuadro 1) (imagen 1); en el perfil completo se evidenció una hiperazotemia (hiperuremia) aparentemente de origen prerrenal, con hiperamilasemia relacionada y deshidratación hipertónica (cuadro 2). Ese mismo día se tomó un estudio radiográfico de abdomen en donde se observó esplenomegalia, formación de puentes intervertebrales torácicos y lumbares, contenido fecal y gas en intestino grueso. También se le realizó un ultrasonido en el que se observó esplenomegalia.

El día 4 se realizó aspirado de médula ósea para citología donde se observó la médula ósea hiper celular, proceso neoplásico linfoblástico e hipoplasia granulocítica, eritrocítica y megacariocítica compatibles con leucemia linfoblástica aguda (imagen 2). Se le sugiere al propietario empezar con el protocolo quimioterapéutico COP más L-asparaginasa.

## Evolución clínica del paciente

El día 8 se administra la primera quimioterapia con vincristina y se administra una dosis de citrato de maropitant. El día 15 se le administra la segunda quimioterapia con L-asparaginasa y se administra una dosis de citrato de maropitant, ese mismo día se le

agregó metronidazol, enrofloxacin y probióticos porque continuaba defecando pastoso y amarillo. El día 22, se observó en el hemograma anemia moderada no regenerativa, trombocitopenia con ligera evidencia de trombopoyesis activa y leucocitosis por linfocitosis (cuadro 3) que comparando con el hemograma anterior ha disminuido, se le administra la tercera quimioterapia con vincristina y una dosis de citrato de maropitant. El día 29 se observó un aumento, el máximo que ha alcanzado, en la leucocitosis por linfocitosis (cuadro 4); se administró una dosis de furosemida previo a la cuarta quimioterapia con ciclofosfamida y posteriormente una dosis de citrato de maropitant. A partir de la décima aplicación de quimioterapia, día 78, empezó a disminuir la leucocitosis (cuadro 5); se administró vincristina y una dosis de citrato de maropitant. El día 141 se administra la décima séptima quimioterapia con vincristina y una dosis de citrato de maropitant; a partir de ese día, se espacian las quimioterapias a cada 15 días por la respuesta favorable al tratamiento. El día 232 se observó el valor de leucocitos dentro de valores normales (cuadro 6); se administró la vigésima primera quimioterapia con vincristina y una dosis de citrato de maropitant. El día 288 se administró la vigésima cuarta quimioterapia con vincristina y una dosis de maropitant; los leucocitos continúan dentro de los valores normales.

### **Discusión clínica**

La expectativa de vida en un paciente diagnosticado con LLA es 1 a 6 meses con protocolo quimioterapéutico, siendo el COP el más utilizado, que incluye vincristina, ciclofosmadida y prednisona más L-asparaginasa y doxorubicina. En este caso, se utilizó el protocolo COP más L-asparaginasa.<sup>6</sup>

Cada ciclo consta de 3 semanas: en la primera semana se administra vincristina, en la segunda semana se le administra ciclofosfamida y en la tercer semana vincristina. La prednisona se manda a dosis reducción. Previo a cada administración del quimioterapéutico, se debe de realizar hemograma para observar la respuesta del paciente al tratamiento, ya que no se puede administrar cuando hay leucopenia severa. Posteriormente de cada quimioterapia se debe de administrar un antiemético para evitar los efectos secundarios como náuseas y/o vómito, en esta paciente se utilizó citrato de maropitant, en ninguna ocasión se observaron efectos secundarios.<sup>4,6</sup>

En este caso, en el primer ciclo se agregó una semana para la administración de L-asparaginasa. Cuando la cantidad de leucocitos totales empezó a disminuir, se continuó con el protocolo COP sin L-asparaginasa y espaciando las administraciones cada 2 semanas. Actualmente los leucocitos totales ya se encuentran cerca del intervalo normal, se está administrando vincristina cada 2 semanas, continua con prednisona y se agregó clorambucilo cada 48 horas.

### **Conclusiones**

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad altamente proliferativa y agresiva. Se debe de diferenciar de linfoma en estadio V porque presentan características similares y se llegan a confundir entre ellas.

El tratamiento para LLA es la quimioterapia y además administrar terapia de soporte. Es difícil alcanzar la remisión completa ya que es una enfermedad que solo se puede controlar y si se deja de administrar el tratamiento vuelve a proliferar.

El periodo de supervivencia con tratamiento quimioterapéutico y terapia de soporte de es 1-6 meses, aunque este caso, se logró llegar al periodo de remisión y se ha superado el periodo de supervivencia.

### **Literatura citada**

- 1.-Aceña M., Gascón M. (2001) Las alteraciones de la medula ósea en el perro y el gato. Clin Vet Pequeños Anim 2016;21(3)
- 2.-Adam F. et al (2009) Clinical pathological and epidemiological assesment of morphologically and immunologically confirmed canine leukaemia. Blackwell Publishing Ltd
- 3.-Couto G (2017) Leucemias. Couto Veterinary Consultants, Hilliard, OH
- 4.-Dobson J et al. (2006) Diagnosis and management of leukemia in dogs and cats. In Practice 2006;28 22-31
- 5.-National Cancer Foundation. Obtenido de <http://wearethecure.org/learn-more-about-canince-cancer/canine-cancer-library/acute-myeloid-leukemia/>
- 6.-Presley R. et al. (2006) Lymphoid Leukemia in Dogs. Compendium
- 7.-Schalm's Veterinary Hematology. Sixth edition. Wiley-Blackwell
- 8.-Tasca S. et al. (2006) Hematologic abnormalities and flow cytometric immunophenotyping results in dogs with hematopietic neoplasia: 210 cases (2002-2006)
- 9.-Vernau W, Moore P (1999). An immunophenotypic study of canine leukemias and preliminary assesment of clonality by polymerase chain reaction. Veterinary Immunology and Immunopathology 1999;69 145-164
- 10.-Weiss D. (2001) Flow Cytometric and Immunophenotypic Evaluation of Lymphocytic Leukemia in Dog Bone Marrow. J Vet Intern Med 2001;15

<b>Analito</b>	<b>Resultado</b>	<b>Referencia</b>	<b>Unidades</b>
Hematocrito	0.28	0.37-0.55	L/L
Hemoglobina	98	120-180	g/L
Eritrocitos	4.5	5.5-8.5	$\times 10^{12}/L$
VGM calculado	62	60-77	fL
CGMH calculado	350	320-360	g/L
Reticulocitos	27	<60	$\times 10^9/L$
Plaquetas	232	200-600	$\times 10^9/L$
Reticulocitos	64	60-75	g/L
Leucocitos	169	6.0-17.0	$\times 10^9/L$
Neutrófilos	3.4	3.0-11.5	$\times 10^9/L$
Bandas	0.0	0-0.3	$\times 10^9/L$
Metamielocitos	0.0	0	$\times 10^9/L$
Mielocitos	0	0	$\times 10^9/L$
Linfocitos	165.6	1.0-4.8	$\times 10^9/L$
Monocitos	0.0	0-1.4	$\times 10^9/L$
Eosinófilos	0.0	0-0.9	$\times 10^9/L$
Basófilos	0.0	0	$\times 10^9/L$
Morfología: anisocitosis y esquistocitos 1+, policromasia y microcitos escasos, acantocitos 2+			
Otros hallazgos: células atípicas 1+, blastos 3+			

Cuadro 1: Hemograma, laboratorio HoVet UVM

<b>Analito</b>	<b>Resultado</b>	<b>Referencia</b>	<b>Unidades</b>
Glucosa	4.6	3.88-6.88	mmol/L
Urea	8-7	2.1-7-9	g/L
Creatinina	83	60-130	$\times 10^{12}/L$
Colesterol	3.45	2.85-7.76	$\times 10^9/L$
Triglicéridos	0.5	0.3-0.9	$\times 10^9/L$
Bilirrubina T	1.2	<5.16	$\times 10^9/L$
Bilirrubina C	0.5	0-4.2	$\times 10^9/L$
Bilirrubina NC	0.7	0-2.5	$\times 10^9/L$
ALT	65	<70	U/L
AST	37	<55	U/L
FA	38	<189	U/L
Amilasa	1581	<1110	U/L
CK	175	<213	U/L
Proteínas T	64	56-75	g/L
Albumina	29	29-40	g/L
Globulinas	35	23-39	g/L

Relación A/G	0.83	0-78-1.46	-
Calcio total	2.62	2.17-2.94	mmol/L
Fósforo	1.32	0.80-1.80	mmol/L
Potasio	4.3	3.5-5.8	mmol/L
Sodio	161	144-160	mmol/L
Clorio	124	109-122	mmol/L
Bicarbonato	23	17-25	mmol/L
Anion Gap	18	12-27	mmol/L
DIF calculado	37	30-40	mmol/L
Osmolalidad	322	285-320	mOsm/Kg

Cuadro 2: Perfil completo, laboratorio HoVet UVM

<b>Analito</b>	<b>Resultado</b>	<b>Referencia</b>	<b>Unidades</b>
Hematocrito	0.26	0.37-0.55	L/L
Hemoglobina	87	120-180	g/L
Eritrocitos	3.7	5.5-8.5	$\times 10^{12}/L$
Reticulocitos	22	<60	$\times 10^9/L$
Plaquetas	172	200-600	$\times 10^9/L$
Leucocitos	172.2	6.0-17.0	$\times 10^9/L$
Neutrófilos	8.6	3.0-11.5	$\times 10^9/L$
Linfocitos	164.2	1.0-4.8	$\times 10^9/L$
Morfología: anisocitosis 2+, acantocitos 2+, microcitos 1+, esquistocitos escasos			

Cuadro 3: Hemograma, laboratorio HoVet UVM

<b>Analito</b>	<b>Resultado</b>	<b>Referencia</b>	<b>Unidades</b>
Hematocrito	0.28	0.37-0.55	L/L
Hemoglobina	90	120-180	g/L
Eritrocitos	4.0	5.5-8.5	$\times 10^{12}/L$
Reticulocitos	32	<60	$\times 10^9/L$
Plaquetas	192	200-600	$\times 10^9/L$
Leucocitos	223.2	6.0-17.0	$\times 10^9/L$
Neutrófilos	6.7	3.0-11.5	$\times 10^9/L$
Linfocitos	216.5	1.0-4.8	$\times 10^9/L$
Morfología: anisocitosis 2+, acantocitos 2+, esquistocitos 1+			

Cuadro 4: Hemograma, laboratorio HoVet UVM

Analito	Resultado	Referencia	Unidades
Hematocrito	0.29	0.37-0.55	L/L
Hemoglobina	100	120-180	g/L
Eritrocitos	4.6	5.5-8.5	$\times 10^{12}/L$
Reticulocitos	51	<60	$\times 10^9/L$
Plaquetas	360	200-600	$\times 10^9/L$
Leucocitos	132.0	6.0-17.0	$\times 10^9/L$
Neutrófilos	11.9	3.0-11.5	$\times 10^9/L$
Linfocitos	118.8	1.0-4.8	$\times 10^9/L$

Morfología: anisocitosis 2+, acantocitos 2+, esquistocitos 1+, microcitos 1+

Cuadro 5: Hemograma, laboratorio HoVet UVM

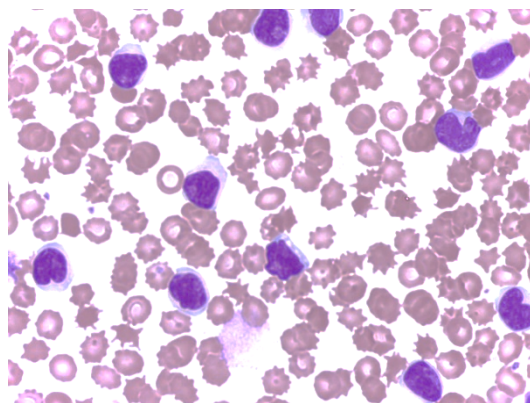


Imagen 1: frotis sanguíneo, tinción Wright, laboratorio HoVet UVM. Se observa anisocitosis, esquistocitos, policromasia, microcitos escasos, acantocitos y presencia de blastos

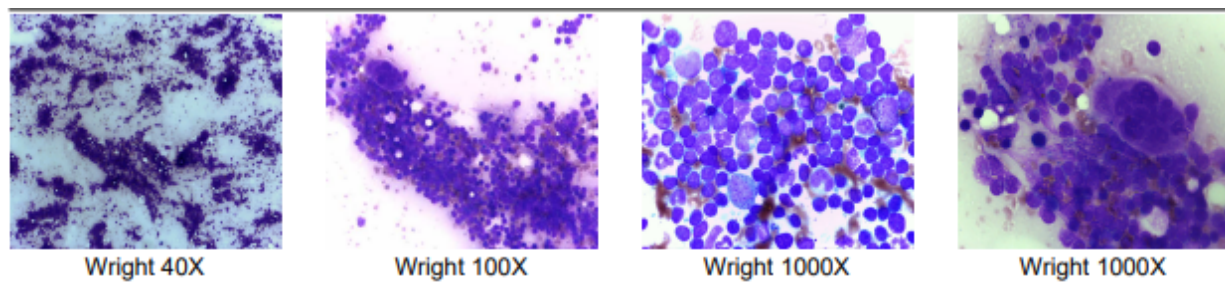


Imagen 2: citología del aspirado de médula ósea, tinción Wright, laboratorio HoVet UVM. Se observa elevada celularidad donde predominan células redondas de medianas a grandes con una distribución individual, de bordes bien definidos, con moderada a escasa cantidad de citoplasma basófilo, con un núcleo redondo ligeramente excéntrico.