

## LEUCEMIAS

C. Guillermo Couto, DVM, dipl. ACVIM  
Couto Veterinary Consultants, Hilliard, OH  
[coutovetconsultants@gmail.com](mailto:coutovetconsultants@gmail.com)  
[www.coutovetconsultants.com](http://www.coutovetconsultants.com)

Las leucemias son neoplasias malignas que proceden de los precursores hematopoyéticos en la médula ósea. Estas células son incapaces de experimentar procesos de diferenciación o apoptosis, por lo que se perpetúan como un clon de células inmaduras (no funcionales). Las células neoplásicas pueden aparecer o no en sangre circulante; los términos *aleucémico* o *subleucémico* se refieren a leucemias en las que las células neoplásicas proliferan en la médula ósea, pero no aparecen, o lo hacen en número escaso, en la circulación.

Las leucemias pueden clasificarse filogenéticamente en dos grandes categorías de acuerdo a la línea celular de la que procedan: *linfoide* y *mieloide* (o no linfoide). En función de su curso clínico y de las características citológicas de la población de células leucémicas, pueden clasificarse como *agudas* o *crónicas*. Las primeras se caracterizan por un comportamiento biológico agresivo (si no instaura tratamiento, la muerte del paciente se produce al poco tiempo del diagnóstico) y por la presencia de células inmaduras (blastos) en médula ósea o sangre. Las leucemias crónicas son de curso prolongado, en muchas ocasiones indolentes, y la célula predominante es un precursor tardío bien diferenciado (linfocito en leucemia linfocítica crónica-LLC y neutrófilo en leucemia mieloide crónica-LMC). En perros (y posiblemente gatos), la LMC puede experimentar una *transformación blástica* (crisis blástica), de forma que la enfermedad se comporta como una leucemia aguda, generalmente refractaria al tratamiento. No se producen crisis blásticas en perros o gatos con LLC.

Es difícil clasificar morfológicamente las leucemias agudas en linfoides o mieloides basándose en la evaluación de extensiones de sangre o de médula ósea teñidas con Giemsa o tinción de Wright, debido a que los blastos poco diferenciados son semejantes. Actualmente, en facultades de veterinaria y algunos laboratorios especializados es posible determinar el inmunofenotipo de las células leucémicas caninas y felinas mediante el empleo de anticuerpos monoclonales; sin embargo, la correlación clínica entre inmunofenotipo y pronóstico todavía no se ha establecido.

En perros, las leucemias constituyen menos del 10% de todas las neoplasias hemolinfáticas, por lo que se consideran enfermedades raras. En nuestro hospital, la proporción leucemia:linfoma es, aproximadamente, de 1:7 a 1:10. Sin embargo, esta proporción puede estar elevada artificialmente, ya que la mayoría de los linfomas son tratados por los veterinarios locales, mientras que la mayoría de los perros con leucemia son remitidos para instaurar el tratamiento. Aunque la mayoría de las leucemias en perros se consideran de origen espontáneo, se ha establecido una posible relación con radiación y partículas virales en algunos perros de experimentación con esta enfermedad.

### **LEUCEMIAS AGUDAS**

En perros, las leucemias mieloides agudas (LMA) aparentan ser más frecuentes que las linfoides agudas (LLA), constituyendo, aproximadamente, tres cuartas partes de los casos de leucemia aguda.

Generalmente, los signos clínicos y hallazgos de la exploración física en perros con leucemia aguda son vagos e inespecíficos. La mayoría de los dueños solicita atención veterinaria cuando observan que sus perros están letárgicos o anoréxicos, o cuando presentan fiebre persistente o recurrente, pérdida de peso, cojera u otros signos clínicos inespecíficos; ocasionalmente aparecen signos neurológicos. Algunos de estos signos pueden aparecer de forma aguda (en días). Durante la exploración física, los hallazgos más frecuentes son esplenomegalia, hepatomegalia, palidez de mucosas, fiebre y una ligera linfadenopatía generalizada. Generalmente, el bazo está muy aumentado de tamaño, presentando una superficie lisa a la palpación. Una inspección cuidadosa de las mucosas de perros con leucemia aguda revela, con frecuencia, la presencia de petequias y/o equimosis, además de la

palidez. En la mayor parte de los perros con leucemia aguda, la linfadenopatía generalizada es mínima, a diferencia de lo observado en casos de linfoma, que cursan con aumento masivo del tamaño ganglionar. En otras palabras, la hepatoesplenomegalia es más evidente que la linfadenopatía.

Generalmente, los perros con leucemia aguda tienen alteraciones hematológicas evidentes. Las células anormales (leucémicas) se observan en sangre periférica en la mayoría de los perros con LMA y LLA, aunque es ligeramente más frecuente en la segunda (algunos perros con LMA no presentan blastos circulantes durante un recuento diferencial rutinario). Casi todos los perros con LMA y LLA presentan citopenias aisladas, bicitopenias o pancitopenias. El recuento leucocitario y de blastos es más elevado en perros con LLA (media de 298.200/μl; rango: 4.000-628.000/μl) y, como regla general, sólo los perros con LLA presentan recuentos superiores a 100.000/μl. La mayoría de los perros con LMA y LLA presentan anemia. Generalmente, las leucemias agudas se acompañan de trombocitopenia, que también es menos intensa en perros con LMA-M<sub>5</sub> (media: 102.000/μl, rango: 39.000-133.000/μl).

Normalmente, los datos de la anamnesis y los hallazgos de la exploración física permiten establecer un diagnóstico presuntivo de leucemia aguda, que se confirma con la evaluación del hemograma; sin embargo, los cambios hematológicos en perros con "leucemia aleucémica" pueden ser similares a los de la ehrlichiosis u otras alteraciones de médula ósea. En estos casos, está indicado realizar un aspirado o biopsia de médula ósea para establecer un diagnóstico. También es sencillo obtener aspirados de bazo, hígado o ganglios para su estudio citológico, aunque la información que proporcionan no siempre es útil para establecer el diagnóstico o el pronóstico. Por ejemplo, si el perro presenta una linfadenopatía generalizada leve y la única muestra remitida al laboratorio es un aspirado de ganglio, bazo o hígado, el hallazgo de blastos indiferenciados en la extensión es compatible con un diagnóstico citológico de leucemia aguda o linfoma (las células neoplásicas del linfoma y las leucemias son indistinguibles morfológicamente); de hecho, es bastante frecuente que el patólogo diagnostique linfoma, ya que es la enfermedad más frecuente de las dos. En estos casos, se requiere más información clínica y clinicopatológica (grado y extensión de la linfadenopatía, presencia y grado de hepatoesplenomegalia, hallazgos hematológicos y del aspirado/biopsia de médula) para establecer un diagnóstico definitivo.

Además del linfoma, el diagnóstico diferencial de perros con leucemia aguda o crónica incluye otras alteraciones de los sistemas mononuclear-fagocitario o hematopoyético, como la histiocitosis maligna o sistémica, el mastocitoma sistémico (leucemia de mastocitos) y enfermedades infecciosas como ehrlichiosis, bartonelosis, micoplasmosis y micobacteriosis.

En todos los perros con sospecha de leucemia, se deben aplicar los siguientes principios básicos de diagnóstico:

1. Si se observan citopenias o la presencia de células anormales en sangre periférica, debe obtenerse una muestra por aspiración/biopsia de médula ósea.
2. Si el bazo o hígado están aumentados, debe obtenerse un aspirado con aguja fina de los órganos afectados para su evaluación citológica
3. Si aparecen blastos, las muestras de sangre y médula ósea deben enviarse a un laboratorio veterinario de referencia para realizar tinciones citoquímicas o el inmunofenotipo
4. Si está indicado, deben realizarse otras pruebas diagnósticas (por ejemplo, serología o PCR para *Ehrlichia canis*)

El diagnóstico de leucemia aguda puede ser extremadamente sencillo (un perro evaluado por pérdida de peso, letargia, hepatoesplenomegalia, palidez de mucosas y síntomas de sistema nervioso central, con un recuento leucocitario de más de 500.000/μl, de los cuales la mayoría son blastos, es muy probable que padezca una LLA) o muy complicado (en perros con citopenias sin motivo conocido de larga duración, en el que se desarrolla posteriormente una LMA-M<sub>1</sub> aleucémica).

Generalmente, el tratamiento de perros con leucemias agudas es infructuoso. La mayoría de los perros responden mal al tratamiento, y las remisiones prolongadas son raras. Si el animal responde, la remisión suele ser muy corta, con tiempos de supervivencia que difícilmente superan los 3 meses. Además, más de la mitad de los perros mueren durante el tratamiento de inducción por sepsis o hemorragia. Finalmente, hay que tener en cuenta que el tratamiento de apoyo que requieren estos pacientes (transfusiones, cuidados intensivos) es económicamente inaceptable para la mayoría de los dueños, sin olvidar la fuerte tensión emocional que padecen los propietarios. Es necesario que los propietarios tengan en cuenta todos estos factores antes de tomar la decisión de tratar a sus mascotas.

El pronóstico es ligeramente mejor en perros con LLA; sin embargo, la respuesta al tratamiento y los tiempos de supervivencia son considerablemente menores a los del linfoma. El porcentaje de remisiones en perros con LLA es del 20 al 40% en contraste del 90% que presentan los perros con linfoma. Los tiempos de supervivencia también son más cortos (media 1-3 meses) que los de perros con linfoma (media de 12 a 18 meses). Los perros no tratados viven menos de 2 semanas.

### **LEUCEMIAS CRÓNICAS**

En perros, la LLC es más frecuente que la LMC; además, esta última está poco caracterizada. En nuestro hospital, evaluamos 6-8 perros con LLC cada año, mientras que sólo diagnosticamos una LMC cada 3-5 años. La LLC es una de las leucemias que los laboratorios de referencia diagnostican con mayor frecuencia.

Como en las formas agudas, la sintomatología de perros con LLC o LMC es vaga e inespecífica; aproximadamente la mitad de los perros con leucemia crónica presentan una historia de signos clínicos crónicos (meses) poco evidentes. Muchos casos se diagnostican de forma accidental durante una exploración física o analítica realizada por otros motivos (pre-anestesia). Los signos clínicos de perros con LLC incluyen letargia, anorexia, vómitos, ligero aumento de tamaño de los ganglios, y pérdida de peso. Como se ha comentado anteriormente, la mitad de los perros con LLC son asintomáticos y se diagnostican casualmente. Los hallazgos de la exploración física en perros con LLC incluyen linfadenopatía ligera generalizada, esplenomegalia, hepatomegalia, palidez de mucosas y pirexia. Los síntomas y hallazgos de la exploración en perros con LMC son similares a los descritos para LLC.

Un hecho terminal que se produce en perros con LLC es el desarrollo de un linfoma de células grandes, denominado *síndrome de Richter*, en medicina humana este síndrome también incluye leucemia prolinfocítica, leucemia aguda y linfoma Hodking. En perros se caracteriza por una linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia masiva. Una vez que se desarrolla el linfoma multicéntrico, es difícil conseguir remisiones prolongadas con quimioterapia y los tiempos de supervivencias son cortos.

La alteración hematológica más frecuente en perros con LLC es una linfocitosis marcada que se traduce en leucocitosis. Generalmente, los linfocitos son morfológicamente normales, aunque pueden aparecer linfocitos granulares grandes (LGL en inglés). El recuento linfocitario oscila desde 8.000/ $\mu$ l a más de 100.000/ $\mu$ l; es raro que alcancen valores superiores a 500.000/ $\mu$ l. Generalmente, el estudio citológico de aspirados de médula ósea en perros con LLC revela la presencia de muchos linfocitos morfológicamente normales; sin embargo, en ocasiones, puede tener morfología normal, ya que, en algunos animales, la linfocitosis procede de alteraciones de la recirculación más que de un incremento de la proliferación clonal de linfocitos en médula ósea.

Las características hematológicas de la LMC en perros están poco documentadas, pero incluyen leucocitosis con desviación a la izquierda con presencia de mielocitos (ocasionalmente mieloblastos), anemia y, posiblemente, trombocitopenia, aunque también puede aparecer trombocitosis.

La presencia de linfocitosis absoluta es el principal criterio diagnóstico de LLC en perros. Aunque la lista de diagnósticos diferenciales de perros con linfocitosis ligera (7.000-20000/ $\mu$ l) incluye otras enfermedades (ehrlichiosis, babesiosis, leishmaniosis, enfermedad de Chagas,

enfermedad de Addison), la linfocitosis marcada ( $> 20.000/\mu\text{l}$ ) es prácticamente patognomónica de LLC. Las alteraciones físicas y hematológicas descritas anteriormente (ligera linfadenopatía, esplenomegalia, gammapatía monoclonal, anemia) apoyan el diagnóstico de LLC en perros con linfocitosis, aunque hay que tener en cuenta que también pueden estar presentes en perros con ehrlichiosis crónica. En pacientes con linfocitosis en los que no puede establecerse un diagnóstico definitivo de LLC, una PCR de clonalidad muestra si las células son de origen clonal. La distribución del fenotipo también permite definir si la población celular es mono o policlonal.

Es frecuente que el clínico se plantee el dilema de si tratar o no un perro con LLC. Está indicado el tratamiento con un alquilante (con o sin corticoides) si el perro es sintomático, tiene organomegalia o presenta alteraciones hematológicas asociadas. Si no hay síndromes paraneoplásicos (hemólisis o trombocitopenia inmunomediada, gammapatía monoclonal), recomiendo el empleo de clorambucilo como fármaco único a la dosis de  $20 \text{ mg/m}^2$  PO una vez cada 2 semanas; en caso contrario, es útil la adición de corticoides (prednisona  $50\text{-}75 \text{ mg/m}^2$  PO cada 24 h durante 1 semana,  $25 \text{ mg/m}^2$  PO cada 48 h posteriormente).

Como la fracción de crecimiento de los linfocitos neoplásicos en la LLC es baja, es frecuente que la respuesta a la terapia sea tardía. Un alto porcentaje de perros con LLC tratados con clorambucilo o clorambucilo y prednisona tardan más de 1 mes (y hasta 6 meses) en recuperar completamente la normalidad, tanto de las alteraciones físicas como hematológicas. Esta característica diferencia las LLC de los linfomas y leucemias agudas, en los que la respuesta se induce en 2-7 días.

Los tiempos de supervivencia de perros con LLC son largos; incluso sin tratamiento, es frecuente que supere los 2 años. Más de dos tercios de perros con LLC tratados en nuestra clínica con clorambucilo (con o sin prednisona) superan estos 2 años de supervivencia. De hecho, la mayoría de los perros con LLC no mueren por causas relacionadas con la leucemia, sino de otras alteraciones derivadas de la edad.

El tratamiento de la LMC con hidroxiurea puede proporcionar remisiones prolongadas, siempre que no se produzca una crisis blástica. Sin embargo, el pronóstico no es tan bueno como en las LLC (supervivencia de 4-15 meses con tratamiento).