



Relato de Caso: Canino com Diagnóstico Prévio de Linfoma e Diagnóstico Final de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) de Células T

Vielka Urrunaga

urrunagavielka@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5604-2969>

Posgrado de Oncología de VETESWEB 2022

Gilberto Rojas

gildocvet@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5841-2273>

Hospital ONCOMEDIK, México,

Posgrado de Oncología de VETESWEB 2022

RESUMEN

Un canino macho adulto de 10 años de edad raza Golden Retriever acude a consulta con linfadenomegalia periférica y diagnóstico previo de linfoma multicéntrico. El PCR para el reordenamiento de receptores de antígeno (PARRs) indicó reordenamiento clonal positivo de linfocitos T. Se instauró tratamiento quimioterapéutico al cual no respondió favorablemente. Al sospechar de un cuadro neoplásico hematopoyético, se realiza biopsia de médula ósea alcanzando el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA) de linfocitos T. Las pruebas diagnósticas facilitan un estadiaje atinado para determinar el pronóstico acertado y protocolo terapéutico más adecuado.

Palabras claves: perro perdiguero de oro, canino, linfoma, leucemia, linfocitos T

Correspondencia: urrunagavielka@gmail.com

Artículo recibido 15 octubre 2022 Aceptado para publicación: 15 noviembre 2022

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Urrunaga, V., & Rojas, G. (2022). Relato de Caso: Canino com Diagnóstico Prévio de Linfoma e Diagnóstico Final de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) de Células T. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(6), 793-802. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.3571

Reporte de caso: canino con diagnóstico previo de linfoma y diagnóstico final de leucemia linfocítica aguda (LLA) de linfocitos T

ABSTRACT

A 10-year-old male Golden Retriever dog was presented with peripheral lymphadenomegaly and a previous lymphoma diagnosis. PCR for antigen receptors rearrangement (PARRs) indicated positive clonal rearrangement of T-cells. The dog received multi-agent chemotherapy but did not respond favorably. Due to suspicion of hematopoietic neoplasm, a bone marrow biopsy was performed which led to the diagnosis of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) of T-cells. Diagnostic tests allow an accurate staging of the patient and therefore the establishment of proper prognosis and the most adequate treatment protocol.

Keywords: golden retriever; canine; lymphoma; leukaemia; T lymphocytes

INTRODUCCIÓN

Las leucemias en veterinaria, hasta el día de hoy, siguen siendo un desafío diagnóstico y terapéutico.^{2,14} Las leucemias son parte del grupo de las neoplasias hematopoyéticas y se dividen en dos grandes grupos según celularidad: linfoides y mieloides. Los linfomas se originan del tejido linfoide extramedular, mientras que las leucemias se originan en la médula ósea y/o el bazo¹⁴. Sin embargo, los límites biológicos entre las dos enfermedades pueden no ser tan claros en algunos casos. La leucemia linfocítica es la proliferación de linfocitos neoplásicos en la

médula ósea.²⁰ Las leucemias linfocíticas son más comunes que las de origen mieloides en caninos.¹⁴ Dentro de las leucemias linfocíticas, la leucemia linfocítica crónica (LLC) es más común que la leucemia linfocítica aguda (LLA).^{14,8} Las leucemias linfocíticas ocurren en caninos de cualquier edad, pero existe una mayor incidencia en caninos adultos mayores (7-10 años de edad).^{1,14} No se reporta predilección por género para la leucemia linfocítica.²⁰ En este trabajo anecdótico se discute el caso de un canino que llega a consulta por una segunda opinión siendo previamente diagnosticado con linfoma multicéntrico. Se le realizaron los estudios complementarios necesarios como exámenes sanguíneos, PARRs y se empezó un protocolo COP como tratamiento. Durante el tiempo de tratamiento surgen complicaciones que conducen a la decisión de tomar una biopsia de médula ósea confirmando el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA).

Historia clínica

Se presenta a consulta un canino macho castrado, raza Golden Retriever, 10 años de edad con peso de 42,3 kg. con condición corporal 4/5. Motivo de consulta es por segunda opinión posterior a un diagnóstico de linfoma en otra clínica veterinaria. Al examen clínico es notable una linfadenomegalia involucrando los linfonodos retrofaríngeos, subescapulares e inguinales. Se tomó muestra de sangre para realizar hemograma y bioquímica sanguínea evidenciando una leve neutrofilia y trombocitopenia. Además, se realizó diagnóstico genómico mediante la prueba de PCR de reordenamiento de receptores de antígeno (PARRs) para determinar fenotipo celular y la clonalidad (Ver cuadro 1). Inicia tratamiento con vincristina y prednisolona en casa.

Cuadro 1. Diagnóstico genómico

PCR de punto final
Fenotipo PARRs: células T
Genética molecular
Reordenamiento clonal positivo

A siete días de la consulta inicial, se realizan nuevos exámenes sanguíneos (hemograma y bioquímica sanguínea) dando a conocer una leve linfopenia acompañada de una glicemia en el límite superior e hiperkalemia. Además, se realizó el examen complementario de detección de biomarcadores de patologías cardíacas (pro-BNP) evidenciando un aumento de este biomarcador por lo que se sugiere una interconsulta con un médico veterinario cardiólogo. Sigue con tratamiento en casa de ciclofosfamida, imatinib y prednisona y se inicia tratamiento con protocolo COP con una primera administración de vincristina a dosis de 0.75 mg/m².

Luego de siete días de la primera dosis de vincristina se repiten exámenes de sangre y bioquímicos dando a conocer una leucopenia por linfopenia y una leve baja en el conteo eritrocitario. Posterior a la evaluación cardiológica, se decide suspender tratamiento por protocolo COP e instaurar quimioterapia con lomustina a dosis de 70 mg/m² vía oral cada 21 días y filgastrim, un estimulante de la granulopoyesis.

Aproximadamente tres semanas después, el paciente acude a la clínica y se le repiten sus exámenes sanguíneos y bioquímicos indicando la persistencia de una leucopenia por linfopenia, ligera anemia normocítica normocrómica y leve trombocitopenia. Por lo tanto, se toma la decisión de interrumpir la administración de lomustina, pero, en su lugar, administrar una dosis de vincristina a 0.5 mg/m².

Siete días después, se repiten exámenes de sangre dando a conocer que la ligera anemia normocítica normocrómica persiste, los niveles de leucocitos están dentro del intervalo de referencia, linfopenia ha mejorado, pero sigue por debajo del límite inferior y persiste una trombocitopenia moderada. Se determina suspender la quimioterapia y repetir exámenes en 4 días para evaluar evolución del paciente.

Cuatro días después, se realizan hemograma evidenciando leucocitosis por monocitosis y neutrofilia moderadas, una anemia normocítica normocrómica más marcada y trombocitopenia severa. Se realiza punción de médula ósea.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este caso se realizó el método de punción de médula ósea en el ala del hueso íleon. Se posicionó al paciente en decúbito esternal con los miembros pélvicos flexionados pegados al cuerpo. De esta manera, es posible reconocer y palpar la cresta ilíaca dorsalmente. Se realizó tricotomía, desinfección del área a puncionar. Se infiltró previamente con lidocaína subcutánea. Se introduce la aguja casi perpendicularmente

con respecto a la cresta del íleon y se realizó aspiración. Esta muestra de médula ósea entonces fue extendida en diferentes portaobjetos de vidrio para ser teñidos y analizados.

RESULTADOS

La punción y aspiración de médula ósea resultó en 9 laminillas que fueron teñidas con las tinciones Giemsa y Diff Quick (tinción rápida). En las laminillas se observó abundante cantidad de eritrocitos en diferentes estadios, infiltrado polimorfonuclear (PMN) de características linfoides y aspecto anaplásico, linfocitos pequeños, medianos y linfoblastos que presentan un ligero pleomorfismo celular, citoplasmas basófilos escasos, núcleos con marcada anisocariosis y patrones de eucromatina, se aprecia de forma escasa algunas mitosis aberrantes. Tomando en cuenta todos los hallazgos se determina el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda de linfocitos T.

Se determino instaurar tratamiento con prednisona, ciclofosfamida, clorambucilo y silimarina.

Cuadro 2. Sistema de Estadificación de Linfoma en Animales Domésticos según la OMS.²⁰

Sistema de Estadificación para Linfoma en Animales Domésticos según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

1. Sitio anatómico
 - A. Generalizado
 - B. Alimentar
 - C. Timo
 - D. Cutáneo
 - E. Leucemia (verdadera)^a
 - F. Otros (incluye linfoma renal solitario)
2. Estadiaje
 - I. Involucra solo un linfonodo o el tejido linfático de solo un órgano^b
 - II. Involucra 2 o más linfonodos en un área regional (\pm tonsilas)
 - III. Involucra linfonodos de forma generalizada
 - IV. Involucra hígado y/o bazo (\pm Estadiaje III)
 - V. Manifestación en sangre e involucra médula ósea y/u otros sistemas

Cada estadio es subclasificado en:

- a. Sin signología sistémica
- b. Con signología sistémica

^asolo involucra sangre y médula ósea

^bexcluyendo médula ósea

DISCUSIÓN

Establecer una clara predisposición racial en neoplasias hematopoyéticas es difícil por la distribución heterogénea de razas a nivel mundial. Sin embargo, se habla de la raza Golden Retriever dentro de las posibles predisponentes a neoplasias linfoides.^{1,3,12,16,20} Además, la edad promedio de presentación es de entre 7 a 10 años¹⁻²⁰, lo cual coincide con la edad del paciente, 8 años. Cuando exista evidencia de una neoplasia hematopoyética, es importante realizar pruebas diagnósticas moleculares como el PARRs, inmunohistoquímica (IHQ), citometría de flujo, etc.^{1,10,14,20} Estas pruebas permiten diferenciar el linaje de las células en una biopsia líquida mediante el reconocimiento de receptores de superficie asociados a linfocitos tipo T o B. Adicionalmente, la prueba de PARRs es capaz de determinar si la población de células es de clonalidad positiva, es decir las células provienen todas de una única célula original o si, por ejemplo, en el caso de un proceso inflamatorio, las células tienen diferentes orígenes y son de inmunofenotipos diferentes. Esta información es crucial para una correcta clasificación y estadiaje de la neoplasia y, por ende, determinar tratamiento y establecer pronóstico. En medicina veterinaria, la leucemia de linfocitos T son más comunes que las de linfocitos B^{2,7}; más, se reporta que en la raza Golden Retriever son más comunes las neoplasias linfocíticas tipo T que tipo B.²⁰

El linfoma suele ser descrito como una neoplasia linfoproliferativa generalmente presentada multicéntrica o en otros tejidos con acúmulos de células linfoides.^{5,7,13,20} Sin embargo, cuando se encuentran células neoplásicas linfocíticas en circulación o en médula ósea, muchas veces es difícil identificar si se trata de un caso de linfoma grado V o un cuadro de leucemia desde el inicio.^{5,9,10,14,17,20} (Ver Cuadro 2) Sin embargo, aún se discute la posibilidad de predicción del origen según si la mayor carga de células neoplásicas está en médula ósea o en nódulos linfáticos.^{13,14} Las leucemias de linfocitos tipo T suelen causar linfadenomegalia generalizada.^{6,7}

Cabe destacar que los cuadros de leucemia linfoide aguda tienen un curso rápido y el hallazgo más relevante en hematología es una leucocitosis marcada por linfocitosis y puede o no que haya citopenias de los otros leucocitos^{1,15,17}, lo cual no fue el caso de este paciente. Un estudio con 51 perros reporta que un bajo recuento eritrocitario ocurrió en 98% de los casos, trombocitopenia en 90% y neutropenia en 80% de los casos de leucemia linfoide aguda; y 90% de estos casos eran de linfocitos tipo T.¹⁴ En otras literaturas hablan

sobre los hallazgos hematológicos comunes en casos de linfoma multicéntrico: anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia (30-50%) y leucopenia.²⁰El uso del medulograma como prueba diagnóstica es muy recomendada al sospechar de un posible cuadro de neoplasia hematopoyética, aún sin haber alteraciones en sangre periférica.¹⁷ En cuanto al tratamiento, al poseer un diagnóstico previo de linfoma junto al examen físico y prueba genómica, se consideró un protocolo CHOP, comúnmente utilizado en pacientes con linfoma.^{1,14,19,20}Sin embargo, este protocolo incluye el uso de doxorubicina, el cual tiene potencial cardio tóxico significativo.^{3,19} Por ende, se realizan pruebas complementarias y consulta con especialista resultando en la no recomendación del uso de doxorubicina. Por ende, se optó por el uso de lomustina y vincristina alternadamente, los cuales has probado ser útiles en casos de linfoma, específicamente de células T.^{3,4,8,12,19}Se realizaron controles hematológicos y bioquímicos semanales que evidenciaron anemia, variadas citopenias leucocitarias y trombocitopenia, lo cual coincide con los efectos adversos de la quimioterapia administrada.^{8,12,20}

El diagnóstico de leucemia mieloide aguda se realizó por punción de médula ósea. La incidencia de leucemia linfocítica aguda en caninos es debatible ya que algunas fuentes indican que son más comunes las crónicas¹², mientras que otras indican lo contrario.^{8,14}La raza Golden Retriever comúnmente se encuentra dentro de las razas predispuestas a la LLA.^{2,20}Según el estudio de Bennett et al. de 50 caninos con leucemia aguda, 34 (68%) presentaban anemia y 43 (86%) trombocitopenia. Este último hallazgo, la trombocitopenia, se presentó en nuestro caso de manera constante. Este diagnóstico implica un pronóstico de reservado a malo para nuestro paciente debido a la poca respuesta que reportan los casos de LLA al tratamiento quimioterapéutico.

CONCLUSIONES

La anamnesis correcta y pruebas complementarias son la base del diagnóstico correcto. La prueba genómica de tipificación en neoplasias hematopoyéticas posee alta relevancia en la determinación de diagnóstico, pronóstico y tratamiento del paciente.

Las pruebas complementarias entre sesiones de quimioterapia son necesarias para evaluar los verdaderos efectos de esta y posibles modificaciones en el tratamiento.

Teniendo en cuenta que la incidencia de leucemias linfocíticas de células T es mayor que las de tipo B, al enfrentarnos a casos de linfoma de linfocitos T, debemos realizar pruebas complementarias de médula ósea.¹⁷

Se podría sospechar de un cuadro leucémico cuando el cuadro de linfoma se rehúsa a responder al tratamiento, ya que las tasas de respuesta al tratamiento en linfoma son buenas.¹¹ Aunque los linfomas de linfocitos tipo T suelen responder menos al tratamiento que los de tipo B.^{19,20}

REFERENCIAS

- Avery, A. The Genetic and Molecular Basis for Canine Models of Human Leukemia and Lymphoma. (2020) DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00023>
- Bennett, A., Williams, L., Ferguson, M., Hauck, M., Suter, S., Lanier, C. y Hess, P. Canine acute leukaemia: 50 cases (1989-2014) (2016) *Veterinary and Comparative Oncology*. DOI: <https://doi.org/10.1111/vco.12251>
- Brown, P., Tzannes, S., Nguyen, S., White, J. y Langova, V. LOPP chemotherapy as a first-line treatment for dogs with T-cell lymphoma. (2017) *Veterinary and Comparative Oncology*. DOI: <https://doi.org/10.1111/vco.12318>
- Campbell, O., MacDonald, V.S., Dickinson, R.M. y Gagnon, J. Evaluation of the effect of vincristine on platelet count in dogs with lymphoma. (2019) *Journal of Small Animal Practice* 60 734-738. DOI: [10.1111/jsap.13080](https://doi.org/10.1111/jsap.13080)
- Comazzi, S., Martini, V., Riondato, F., Poggi, A., Stefanello, D., Marconato, L., Albonico, F. y Gelain ME. Chronic Lymphocytic Leukemia Transformation into High Grade Lymphoma: a Description of Richter Syndrome in 8 Dogs. (2022) *Veterinary and Comparative Oncology*. DOI: [10.1111/vco.12172](https://doi.org/10.1111/vco.12172)
- Comazzi, S. y Riondato, F. Flow Cytometry in the Diagnosis of Canine T-cell Lymphoma (2021) DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.600963>
- Deravi, N., Berke, O., Paul, J. y Bienzle, D. Specific Immunotypes of Canine T cell lymphoma are associated with different outcomes. (2017) *Elsevier* DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2017.07.008>
- Elliott, J. y Baines, S. A Retrospective Study of Multi-Agent Chemotherapy including either Cyclophosphamide or Lomustine as Initial Therapy for Canine High-grade Lymphoma T-Cell Lymphoma (2019) *Australian Veterinary Journal* vol 97 308-315. Doi: [10.1111/avj.12847](https://doi.org/10.1111/avj.12847)
- Ferrari, A., Cozzi, M., Aresu, L. y Martini, V. Tumor staging in a Beagle dog with concomitant large B-cell lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia.

- (2021) Journal of Veterinary Diagnostic Investigation Vol 33 (4) 792-796.
<https://doi.org/10.1177/10406387211011024>
- Kim, S., Kim, H., Lee, S., Cho, I., Kang, S., Bae, J., Kim, W., Ahn, S., Choi, J., Kim, S., Do, Y., Yoo, J., Park, J. y Yu, D. Diagnosis of Lymphoid Malignancy by PCR for Analysis of Antigen Receptor Rearrangement after Blood Transfusion in a dog with Acute Lymphocytic Leukemia. (2017). Immune Network 17(4): 269-274.
<https://doi.org/10.4110/in.2017.17.4.269>
- López, F. La quimioterapia vence al linfoma canino hasta en un 90% de los casos. (2019) Diario Animal's Health. <https://www.animalshealth.es/profesionales/linfoma-canino-quimioterapia-remite-90-casos>
- Makauskité, K. Analysis of laboratory tests' results of Canine patients diagnosed with Leukemia (2022). Tesis de maestría. Universidad de Lituania.
- Málaga, G. Frecuencia de neoplasias malignas en perros y su caracterización citológica y/o histopatológica en la clínica "Dr. Mascota", Arequipa-Perú periodo 2017-2018.
<https://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/UCSM/9975/D7.2059.MG.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Meuten, D. Tumors in Domestic Animals. 2017. 5ta edición. 44-320
- Pedros, G. Canine Leukemia: concerning to two clinical cases. (2018)
https://ddd.uab.cat/pub/tfg/2018/194879/TFG_gpedrosfaura_poster.pdf
- Pittaway, C., Schofield, I., Dobson, J., O'Neill, D. y Brodbelt, D. Incidence and risk factors for the diagnostic of lymphoma in dogs in UK primary-care practice. (2019) Journal of Small Animal Practice. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsap.13054>
- Pretti, R., Massone, A. y Fontana, L. Estudio retrospectivo de medulograma como herramienta diagnóstica en procesos linfoproliferativos. (2019)
http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/83443/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Sánchez, D., Sánchez-Verin, R., Corona, H., Gutiérrez, A., Núñez-Ochoa, L., Paredes, J. y Cesarman-Maus, G. Canine Lymphoma: Pathological and clinical characteristics of patients treated at a referral hospital. (2019) DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fmvz.24486760e.2019.2.495>

Sindhur, A., Kumar, A., Chaudhary, R., Kumar, D. y Prahba, N. Effect of Doxorubicin on Haematological and Blood Biochemical Profile of Healthy Dogs. (2019) Rev Haryana Vet vol 58 (1) 11-14.

Vail, D., Thamm, D, and Liptak J. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 2020. 6ta edición. 688-739