

Las alteraciones de la médula ósea en el perro y el gato

M. C. ACEÑA FABIÁN, M. GASCÓN PÉREZ

Dpto. Patología Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza

Resumen. El estudio de la médula ósea, como órgano hematopoyético, es necesario siempre que existan anomalías persistentes o no explicables en el hemograma.

En este trabajo se realiza una revisión de las diferentes alteraciones que pueden presentarse en la médula ósea señalando especialmente los detalles morfológicos más importantes para el diagnóstico de los procesos hematológicos a los que acompañan o de los que son origen.

Palabras clave: Médula ósea; Perro; Gato.

Introducción

La médula ósea (MO) es el principal órgano hematopoyético y su evaluación se requiere siempre que exista una anomalía persistente o no explicable en el hemograma. Entre dichas anomalías podemos citar la anemia no regenerativa, leucopenia y trombocitopenia persistentes, la pancitopenia, leucocitosis y trombocitosis inexplicables o la sospecha de un tumor hematopoyético por presencia de células de aspecto inmaduro en sangre periférica. También está indicado el estudio de la médula ósea ante determinados hallazgos en la historia clínica, exploración o bioquímica sérica tales como linfadenopatía, fiebre de origen desconocido, hipercalcemia inexplicable o hiperproteinemia con gammapatía monoclonal o policlonal. Es importante tener en cuenta que muchos procesos en los que la MO se ve afectada cursan con una sintomatología clínica muy poco específica, por eso el estudio de la MO puede ser la única manera de llegar al diagnóstico definitivo.

Por otra parte, debemos recordar que la obtención correcta de una muestra de MO y el manejo adecuado de la misma son fundamentales para que su estudio aporte datos suficientes para el diagnóstico y pronóstico definitivos. Sobre la obtención, manejo y citología normal de muestras de MO no vamos a hablar, para ello remitimos al lector a la bibliografía existente (2, 4, 12, 20, 27, 38, 43) ya que el objetivo de este trabajo es realizar una revisión de las diferentes alteraciones que pueden presentarse en la MO, remarcando especialmente aquellos detalles de interés para el diagnóstico de las enfermedades a las que acompañan o que originan.

Las alteraciones de la MO responsables o que pueden explicar los hallazgos hematológicos que hemos enumerado al principio, pueden clasificarse de la siguiente manera:

• Alteraciones o cambios cuantitativos:

- Condiciones hiperplásicas
- Condiciones hipoplásicas
- Aplasia medular
- Mieloptisis

• Alteraciones o cambios cualitativos

• Alteraciones en la maduración celular

- Deficiencia de hierro
- Disminución en la utilización del hierro
- Deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico

• Alteraciones linfoproliferativas

- Leucemias linfoblásticas agudas
- Leucemia linfocítica crónica
- Mieloma múltiple

• Alteraciones mieloproliferativas

- Agudas:
 - Leucemias mieloides agudas
- Crónicas:
 - Leucemia mieloides crónica
 - Policitemia *vera*
 - Trombocitemia esencial
 - Mielofibrosis

• Síndromes mielodisplásicos

• Metástasis medulares

Alteraciones o cambios cuantitativos

Nos referimos con este término a los cambios que pueden aparecer en la MO afectando al número de células producidas. En general y en condiciones normales la producción de células de la serie eritroide es aproximadamente igual a la de células de la serie mieloides y por tanto la relación mieloides:eritroide (M:E) se encuentra alrededor de 1 (0,75:1 a 2:1 normalmente) aunque puede llegar a variar mucho y llegar a ser de 0,6:1 a 4,4:1 (43). Los megacariocitos se identifican fácilmente, aunque consti-



tuyen menos del 1% del total de las células nucleadas.

El número de estos componentes, bien en su totalidad o en cada una de las series celulares pueden modificarse y dar lugar a situaciones de hiperplasia, hipoplasia o incluso aplasia.

Hiperplasia eritroide

Se caracteriza por el predominio de las células eritroides en la MO con grado variable dependiendo de la intensidad del estímulo eritropoyético (hipoxia o anemia) y de la disponibilidad de hierro. La MO puede aumentar la producción de células rojas hasta 10 veces siempre que exista una adecuada disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina ⁽²⁷⁾.

La hiperplasia eritroide es característica de las anemias regenerativas (hemorragias o hemólisis). En las anemias hemolíticas los depósitos de hierro, procedentes del catabolismo de la hemoglobina de los hematíes destruidos, son mayores y por tanto es posible el desarrollo de una marcada hiperplasia eritroide. En las hemorragias, sobre todo externas, la pérdida de sangre implica pérdida de hierro y la respuesta eritroide es menor. En estos tipos de anemia en principio no es necesario realizar el estudio de la MO pues sabemos de antemano que la médula está respondiendo ante la falta de glóbulos rojos circulantes, por eso la hiperplasia eritroide es una situación que no se suele observar en los estudios de MO; no obstante, se ha descrito en la policitemia *vera* que trataremos más adelante ⁽¹⁵⁾.

Hiperplasia granulocítica

Es la situación en la que la serie granulocítica se encuentra en mayor proporción de lo habitual. Se asocia con estados inflamatorios crónicos orgánicos. En estos casos todos los tipos celulares de la serie, incluyendo las formas más inmaduras, se encuentran en número superior al normal.

Debemos recordar que la respuesta de la MO a los estados inflamatorios es diferente si se trata de inflamaciones agudas o subagudas. En el primer caso, gran cantidad de granulocitos maduros y en banda se liberan a la sangre circulante y un examen medular puede revelar una leve hipoplasia granulocítica (situación contraria a la que estamos tratando), aunque la evaluación cuidadosa informará de la pérdida de células maduras sin cambios en las inmaduras. En las inflamaciones subagudas se encontrará una respuesta medular caracterizada por el aumento de células inmaduras,

sobre todo mielocitos, pero el número global de células granulocíticas puede ser todavía inferior al normal ^(1, 27). Sólo en los estados inflamatorios crónicos se produce la típica hiperplasia granulocítica (Fig. 1) que además suele acompañarse de una disminución en la actividad eritroide la cual se traduce en la ligera anemia que se desarrolla en los estados inflamatorios crónicos debido fundamentalmente a una interferencia en el metabolismo del hierro como veremos más adelante.

Hiperplasia megacariocítica

El incremento en el número de células de la serie megacariocítica se produce cuando existe trombocitopenia debida a situaciones de conllevan consumo, destrucción o secuestro de plaquetas como ocurre en la CID crónica, trombocitopenia inmunomediada, esplenomegalia y algunas enfermedades crónicas inflamatorias. El examen de MO será definitivo para distinguir, por tanto, la trombocitopenia por causas hipoproliferativas o por causas hiperdestruictivas ⁽²⁵⁾.

Además de estas hiperplasias megacariocíticas, que podríamos calificar como reactivas, existe una forma primaria de proliferación de serie megacariocítica que es la que se produce en la trombocitemia esencial, síndrome proliferativo crónico del que volveremos a hablar.

Incremento en el número de otros tipos celulares

En la MO es posible reconocer un aumento de las células del Sistema Fagocítico Mononuclear (monocitos y macrófagos) en aquellos estados cuyo denominador común sea la destrucción de tejido ya que estas células son necesarias para eliminar detritus celulares. En estos casos se produce un incremento en la producción de monocitos y un aumento en su diferenciación como macrófagos. En ocasiones se puede dar lugar a la formación de granulomas, como se ha señalado en la leishmaniosis canina (Fig. 2) ⁽⁴⁰⁾.

Otros tipos celulares minoritarios pueden presentar un incremento en su número en determinadas circunstancias, pero estas situaciones no se reconocen generalmente como hiperplasias. Así, por ejemplo, puede observarse un aumento de osteoblastos (Fig. 3) durante el crecimiento activo del hueso, incremento de células grasas (Fig. 4) con el envejecimiento o del número de células plasmáticas (Fig. 5) en fases de gran actividad inmune humoral o incluso aumento considerable de mastocitos acompañando a las hipoplasias/aplasias que tratamos a continuación ^(43, 46).



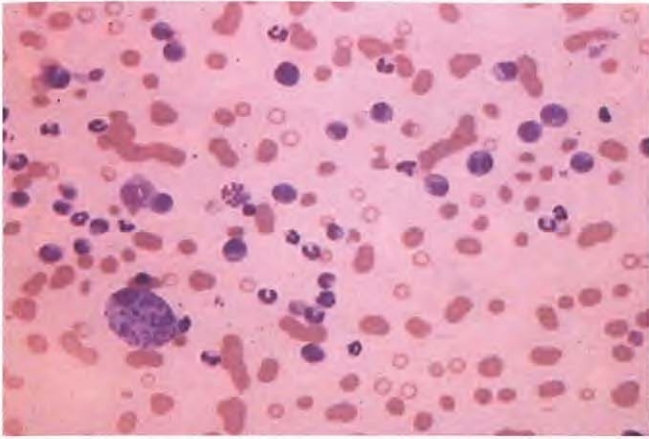


Fig. 1. Citología de médula ósea de perro afectado de leishmaniosis (macrófago con amastigotes de leishmania). Hiperplasia granulocítica e hipoplasia eritroide: las células pertenecen en su mayoría a la serie mieloide, sin observarse ningún precursor eritroide en este campo (x20).

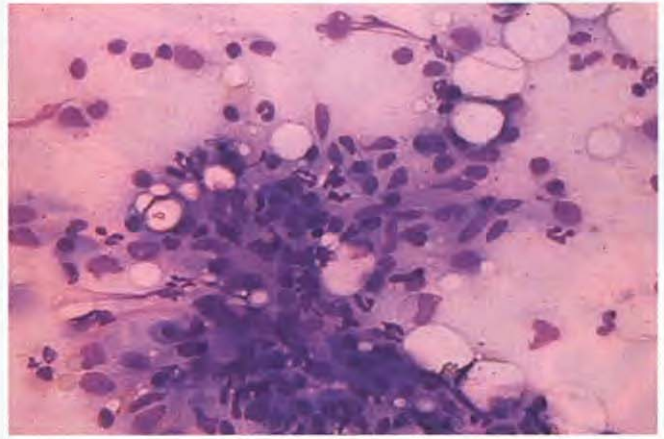


Fig. 2. Grupo de macrófagos, células monocitoides y algunas plasmáticas y neutrófilos constituyendo un granuloma (x20).

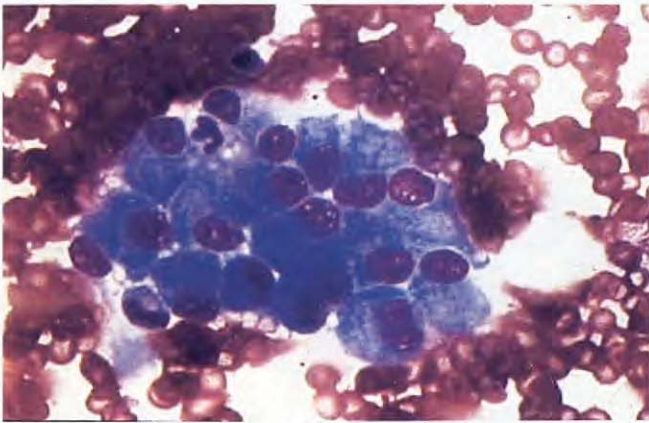


Fig. 3. Grupo de osteoblastos normales (x40).

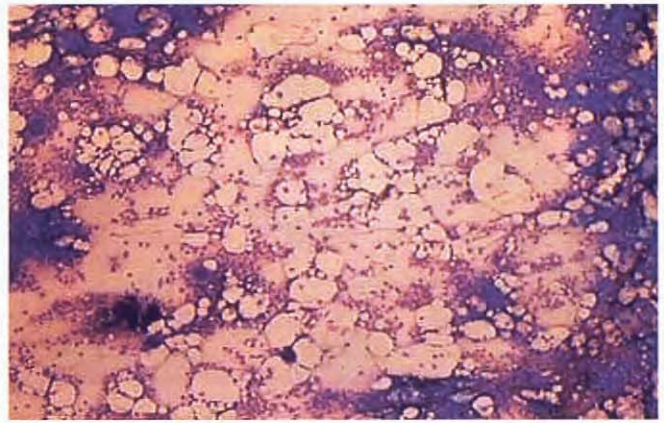


Fig. 4. Espacios grasos abundantes originados por un incremento de células grasas (x20).

Condiciones hipoplásicas

Son aquellas en las que disminuye el número de componentes de algún tipo celular o de todos en su conjunto. Casi siempre aparecen como hipoplasias medulares generalizadas, es decir, que afectan a todas las series celulares. En ciertos casos puede darse únicamente una hipoplasia eritroide (Fig. 1) como la que se observa en la insuficiencia renal, anemia de enfermedad inflamatoria o hipotiroidismo⁽⁴³⁾. Las hipoplasias granulocítica o megacariocítica no se presentan como entidades separadas

Las causas más frecuentes de hipoplasia generalizada de MO son la ehrlichiosis, toxicidad por estrógenos, infección por FeLV, efecto de drogas citotóxicas, efecto de la radiación, necrosis medular, mielofibrosis y tumores hematopoyéticos. En todos estos casos encon-

traremos en sangre circulante un menor o mayor grado de citopenias.

Condiciones aplásicas

La aplasia de MO implica una pérdida total en la producción de células hematopoyéticas. Este trastorno da lugar a una pancitopenia en sangre periférica.

Esta entidad se ha asociado con el uso de ciertas drogas como griseofulvina o cloranfenicol en gatos, fenilbutazona, estrógenos, ácido meclofenámico, trimetoprim-sulfadiazina, fenbendazol y quinidina^(8,50), albendazol⁽⁴²⁾, azatioprina⁽³⁹⁾ o captopril⁽²³⁾ en perros. También se ha descrito en ciertas enfermedades infecciosas como ehrlichiosis o leucemia vírica felina (8). Alguna de estas causas pueden originar una aplasia pura de células eritroides⁽¹⁹⁾.



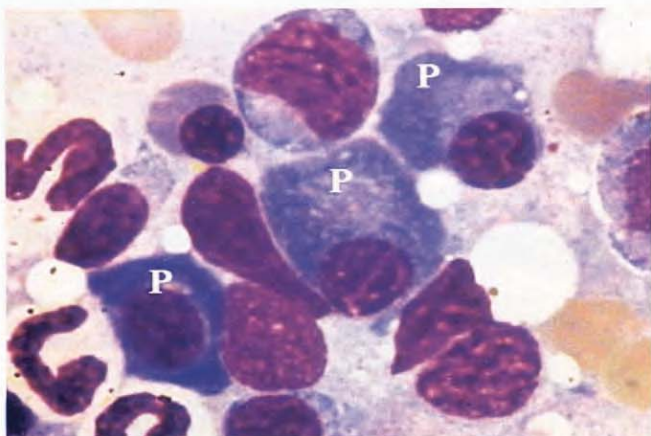


Fig. 5. Células plasmáticas (P) (x100)

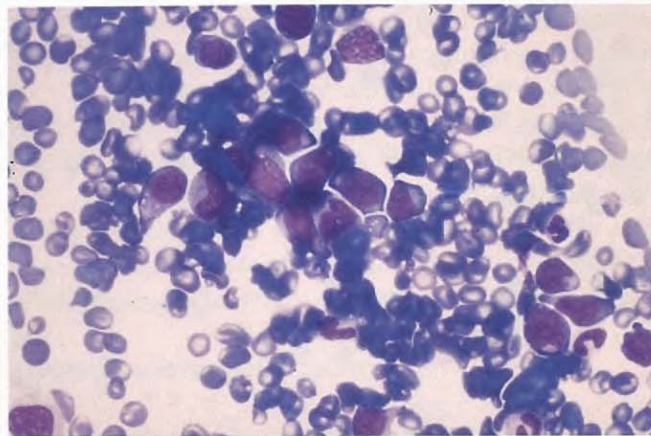


Fig. 6. Citología de médula ósea de un perro con leucemia linfoblástica aguda. Población celular formada casi exclusivamente por células linfoides neoplásicas (x40)

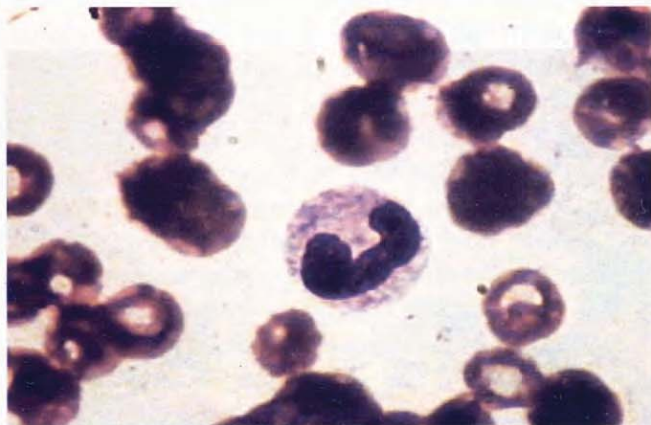


Fig. 7. Neutrófilo tóxico: vacuolización espumosa y basofilia citoplasmáticas (x100).

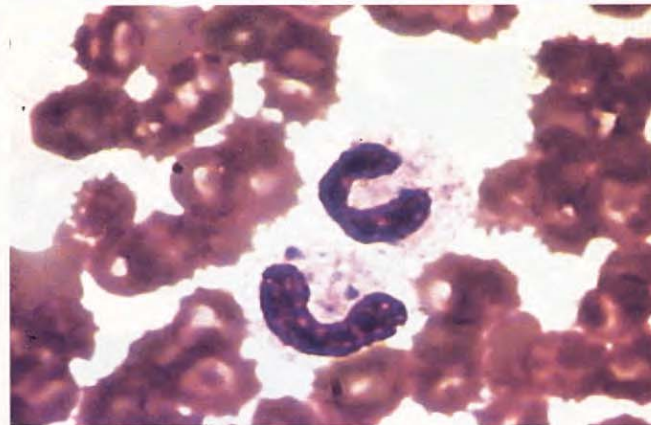


Fig. 8. Metamielocito y cayado tóxicos: vacuolización espumosa y cuerpos de Döhle en metamielocito (x100).

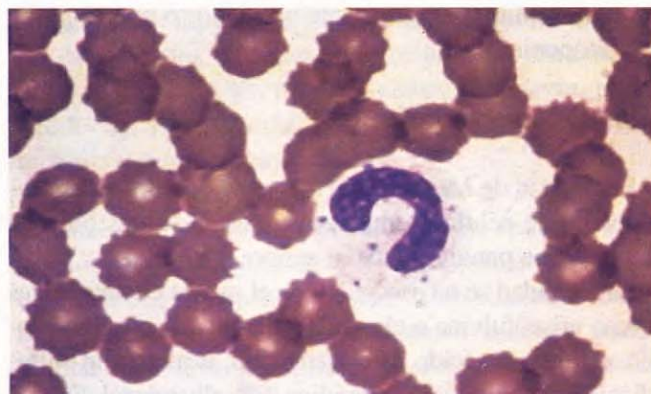


Fig. 9. Cayado neutrófilo con cuerpos de Döhle (x100).

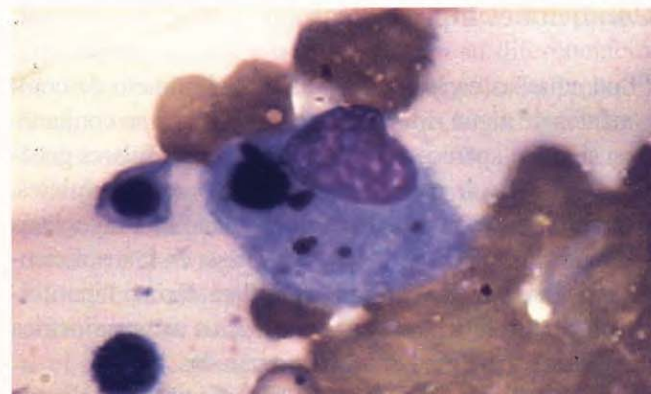


Fig. 10. Eritrofagocitosis: macrófago con material de fagocitosis correspondiente a restos nucleares de eritroblastos (x100).

En estos casos la aspiración medular es inútil y el diagnóstico sólo puede realizarse por evaluación histológica de biopsias. Las secciones mostrarán que la médula ósea está desprovista de actividad hematopoyética detectándose básicamente estructuras vasculares, tejido de soporte y células grasas.

En el perro está descrita una aplasia pura de células rojas de tipo congénito (anemia de Diamond-Blackfan) y una forma denominada como idiopática o primaria adquirida. En la primera, que se da en animales jóvenes se detecta en la médula ósea una ausencia de precursores eritroides con celularidad normal y preservación de precursores de otras líneas celulares. Esta enfermedad se caracteriza por una severa anemia con un número normal de leucocitos circulantes y un recuento normal a aumentado de plaquetas⁽³⁴⁾. La aplasia pura eritroide denominada idiopática parece ser una condición inmunomediada que responde al tratamiento con corticoides⁽¹⁹⁾.

Mieloptosis

El término mieloptosis se utiliza para designar la infiltración de la MO por células neoplásicas que llegan a desplazar a los precursores hematopoyéticos normales lo que se traduce en el desarrollo de citopenias o pancitopenia circulantes. Las células neoplásicas que invaden la MO pueden derivar del propio sistema hematopoyético (leucemias, linfomas, mieloma múltiple) o bien proceder de metástasis de cualquier neoplasia periférica. Incluimos en este punto este trastorno ya que en definitiva conlleva una alteración cuantitativa (hipoplasia/aplasia) de células hematopoyéticas.

Por tanto, el diagnóstico definitivo de la pancitopenia que puede originar la mieloptosis sólo se podrá realizar mediante el estudio citológico o histológico de la MO que pondrá en evidencia la población de células tumorales (Fig. 6).

Alteraciones cualitativas

Todas las células de la MO pueden mostrar cambios morfológicos reactivos frente a diversos estados de enfermedad. Los cambios cualitativos más frecuentes se detectan en la serie granulocítica y son los que se producen a consecuencia de una toxicidad sistémica grave la cual origina una interferencia con la maduración citoplasmática. Estas alteraciones se caracterizan por la vacuolización espumosa del citoplasma como resultado de la formación anormal de lisosomas y la liberación intracelular de enzimas autolíticos. Este

cambio tóxico suele acompañarse de una basofilia citoplasmática producida por la supresión de la formación de gránulos específicos que al combinarse con la vacuolización vagamente definida contribuye a la apariencia de burbujas de jabón en el citoplasma (Figs. 7 y 8). Otro cambio tóxico que puede presentarse en formas finales de granulocitos (metamielocitos, cayados y segmentados) es la presencia de cuerpos de Döhle (Figs. 8 y 9). Estos cuerpos densos citoplasmáticos más o menos basófilos corresponden a agregaciones aberrantes de retículo endoplasmático e indican un efecto sistémico de la inflamación⁽⁴³⁾.

Otros cambios cualitativos que podemos señalar son los que acompañan a procesos inmunomediados como el aumento de la eritrofagocitosis por parte de los macrófagos (Fig. 10) en las anemias hemolíticas inmunomediadas o fagocitosis plaquetaria especialmente por neutrófilos en trombocitopenia inmune.

Todos estos cambios cualitativos reactivos generalmente van acompañados de cambios cuantitativos. Así podremos observar hipoplasia granulocítica acompañando a los cambios tóxicos en reacciones inflamatorias agudas o hiperplasia eritroide o incremento el número de megacariocitos en anemia hemolítica o trombocitopenia inmunomediadas respectivamente, etc.

Además de estas alteraciones cualitativas de tipo reactivo podemos encontrar otros cambios cualitativos asociados a enfermedades mieloproliferativas y sobre todo a síndromes mielodisplásicos, trastornos que trataremos más adelante. Estas anomalías citológicas cualitativas a las que nos referimos reciben el nombre de cambios diseritropoyéticos o diseritropoyesis, cambios disgranulopoyéticos o disgranulopoyesis y cambios dismegacariopoyéticos o dismegacariopoyesis y los enumeramos a continuación^(15, 17, 20, 37):

- Diseritropoyesis.
 - Aumento de prorrubricitos y rubricitos en relación con metarrubricitos dando imagen de parada en la maduración
 - Presencia de células gigantes denominados megaloblastos
 - Anomalías en el núcleo: múltiple, fragmentado, lobulado, irregular (Fig. 11)
 - Anomalías citoplasmáticas: irregularidades en el contorno, puentes intercelulares, punteado basófilo (Fig. 12).
- Disgranulopoyesis:
 - Aumento de estadios jóvenes (mieloblastos y promielocitos) en relación con formas más maduras dando una apariencia de parada en la maduración.



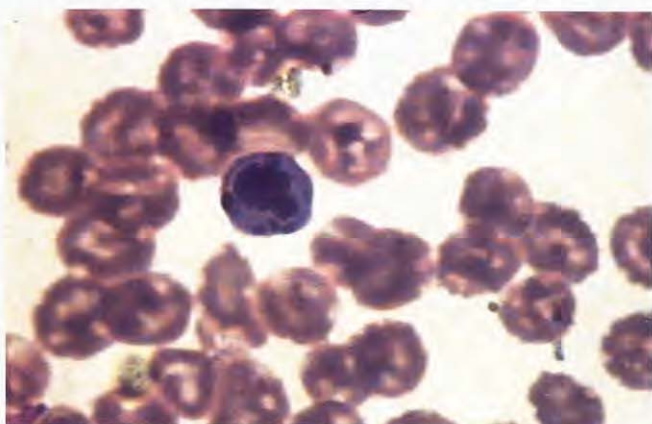


Fig. 11. Diseritropoyesis: núcleo lobulado y fragmentado (x100).

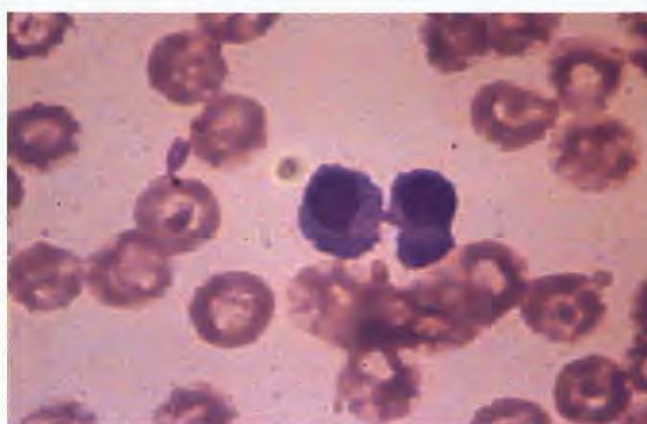


Fig. 12. Diseritropoyesis: irregularidades en contornos celulares y puente intercelular (x100).

- Presencia de células gigantes (metamielocitos, cayados y segmentados)
- Anomalías en el núcleo: hiper o hiposegmentado
- Anomalías en el citoplasma: ausencia de granulación, persistencia de basofilia citoplasmática
- Dismegacariopoyesis
 - Megacariocitos de pequeño tamaño
 - Megacariocitos con gran núcleo no segmentado o con núcleos separados
 - Megacariocitos vacuolizados

Alteraciones en la maduración celular

Las alteraciones en la maduración de las células de la médula ósea y sus consiguientes manifestaciones sanguíneas se producen fundamentalmente por deficiencias en minerales y vitaminas, siendo las más importantes las carencias de hierro y de vitamina B₁₂ y ácido fólico.

Deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro en el perro y en el gato es rara y su causa más frecuente son las pérdidas crónicas de sangre. La falta de hierro se traduce en una disminución de la síntesis de hemoglobina, esto da lugar a la prolongación del tiempo de maduración de los precursores eritroides, las células permanecen más tiempo en la médula ósea para intentar completar su contenido en hemoglobina. El retraso en la liberación de estas células origina el establecimiento gradual de una anemia normocítica y normocrómica no regenerativa en un principio. Una deficiencia de hierro avanzada da lugar a un pronunciado defecto en la maduración y desarro-

llo en la serie eritroide. Al estar la síntesis de hemoglobina severamente limitada se produce la acumulación de un gran número de rubricitos y metarrubricitos y el prolongado tiempo de maduración de estas células está acompañado por posteriores divisiones celulares ya que éstas parecen estar determinadas por el grado de hemoglobinización. Las divisiones celulares son el origen de las células eritroides microcíticas que al perder su núcleo y estar mal hemoglobinizadas, entran en circulación como los clásicos hematíes microcíticos e hipocrómicos de la anemia ferropénica.

Así, la MO de una animal con deficiencia de hierro revela una aparente hiperplasia eritroide por acumulación de metarrubricitos que además suelen mostrar anomalías como menor tamaño, reducido citoplasma con bordes mal definidos y basofilia poco uniforme. Además encontraremos una deplección de los depósitos de hierro y sideroblastos, valorados con tinciones específicas (Azul de Prusia o de Perls). Frecuentemente puede observarse una hiperplasia megacariocítica responsable de la trombocitosis que suele acompañar a la anemia por deficiencia de hierro (1, 25, 27).

Disminución en la utilización del hierro

La utilización del hierro para el desarrollo de las células eritroides se encuentra parcialmente bloqueada en los estados inflamatorios crónicos de diferente origen (infecciones, traumas, efectos de tóxicos, neoplasias). Esta interferencia en la eritropoyesis da lugar a una anemia similar a la causada por deficiencia de hierro en fases tempranas (normocítica y normocrómica) pues igualmente se acompaña de una disminución de hierro sérico. Sin embargo los hallazgos en la MO son dife-



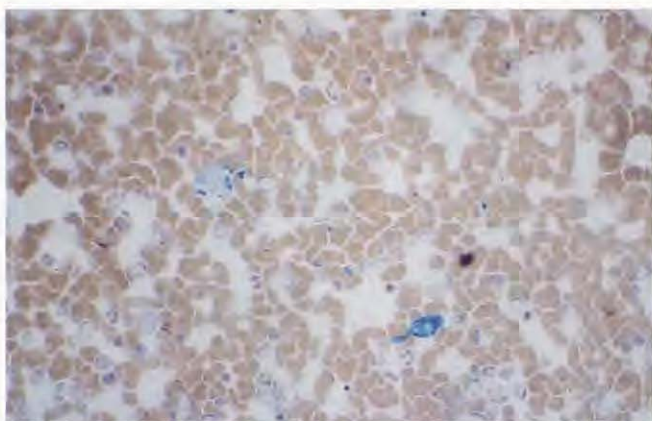


Fig. 13. Tinción de Perls: pone de manifiesto los acúmulos de hemosiderina (azul) en el interior de los macrófagos y en algunos eritroblastos (sideroblastos) (x20).

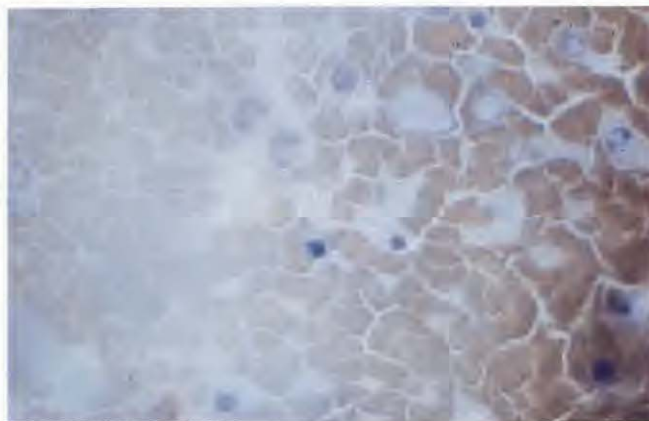


Fig. 14. Tinción de Perls: sideroblasto en anillo (acúmulo de hemosiderina alrededor del núcleo) (x40).

rentes ya que generalmente se produce una franca hipoplasia eritroide pues la síntesis de hemoglobina se bloquea, no se prolonga como en la carencia de hierro; además puede observarse claramente la acumulación de hierro con el aumento de sus depósitos de hemosiderina y del número de sideroblastos (Fig. 13), hecho que puede acompañarse también con la presencia de los llamados sideroblastos en anillo (Fig. 14) como se ha observado en la leishmaniosis canina ⁽⁴⁰⁾. Otros cambios reactivos pueden encontrarse en la MO como la hiperplasia granulocítica que acompaña a los estados inflamatorios crónicos o incluso plasmocitosis ^(1, 27).

Deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico

Ambas vitaminas se requieren para la síntesis de ADN, por eso su deficiencia detiene las divisiones celulares. Sin embargo afecta poco a la síntesis de proteínas por lo que la maduración citoplasmática no se ve afectada y se produce una disociación entre el desarrollo citoplasmático y el nuclear, el núcleo permanece inmaduro mientras que el citoplasma alcanza su maduración normal ⁽²⁵⁾.

Las células eritroides son grandes, su núcleo, también voluminoso, contiene una cromatina con fina textura y el citoplasma aparece cargado de hemoglobina. Estas grandes células reciben el nombre de megaloblastos. En la serie granulocítica también se observan mielocitos y metamielocitos gigantes. Los megacariocitos suelen ser, al contrario, más pequeños y poseen menos núcleos rodeados de menor cantidad de citoplasma; como el número de plaquetas producidas por un megacariocito parece estar directamente relacionado con el número de núcleos que posea, la inhibición de la división nuclear da lugar a una disminución en el número

de plaquetas producidas y a una trombocitopenia circulante. La MO muestra a menudo un marcado incremento de la celularidad ^(7, 27), pero muchas de estas células gigantes o megaloblásticas son defectuosas y son destruidas en la médula, fenómeno que se conoce como hematopoyesis inefectiva y es la responsable de la anemia, neutropenia y trombopenia periférica ^(1, 27).

Las alteraciones morfológicas en las células de la sangre reflejan estos cambios megaloblásticos de la MO. Los hematíes son grandes y normocrómicos (anemia macrocítica y normocrómica), a veces con forma ovalada (ovalocitos). Un hallazgo común junto a la neutropenia es la presencia de neutrófilos hipersegmentados.

Estos cambios megaloblásticos se han observado en pequeños animales asociados a la administración de ciertos fármacos antagonistas del ácido fólico (anticonvulsivantes como primidona o fenobarbital, antineoplásicos como metotrexato, 5-fluoruracilo, hidroxurea) ^(25, 27). Se ha descrito también en una malabsorción intestinal selectiva de cobalamina congénita (autosómica recesiva) en una familia de Schnauzer gigantes ⁽¹⁸⁾ e incluso asociado a un caso de ehrlichiosis crónica ⁽⁷⁾.

Alteraciones linfoproliferativas

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

La LLA es una enfermedad de curso rápido caracterizada por la infiltración maligna de la MO y de órganos linfoides por células blásticas linfoides poco diferenciadas. Esta forma de leucemia parece ser más frecuente que las leucemias no linfoides y trastornos mielodisplásicos tanto en el perro como en el gato. En el perro su etiología es desconocida y en el gato el 60-80% de los casos son FeLV positivos ^(28, 29).



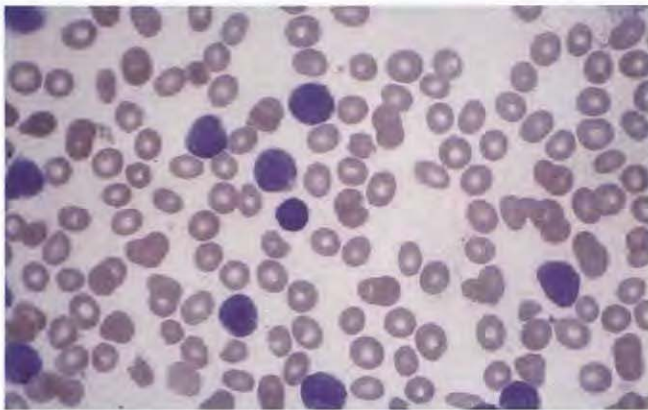


Fig. 15. Extensión de sangre de un perro con leucemia linfoblástica aguda: linfoblastos circulantes que causan extrema leucocitosis (x40).

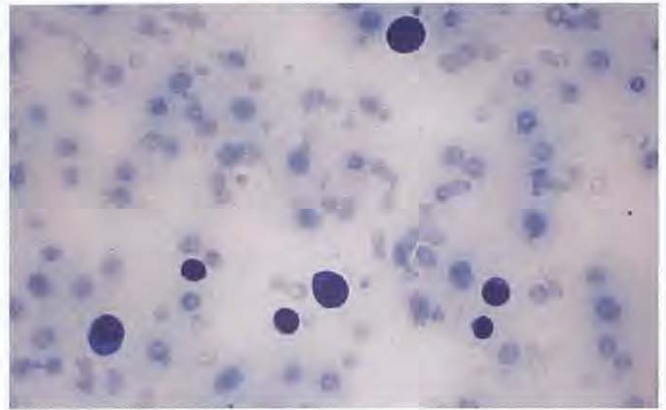


Fig. 16. Extensión de sangre de un perro con leucemia linfoblástica aguda aleucémica: leucopenia y escasos linfoblastos circulantes (x40).

El diagnóstico de la LLA suele ser evidente cuando se encuentra en sangre circulante una acusada leucocitosis con un elevado porcentaje (80-90%) de blastos linfoides (Fig. 15) junto a anemia y trombocitopenia. Sin embargo éste no es un hecho constante y podemos encontrar formas aleucémicas, es decir, sin apenas blastos circulantes, con leucopenia, presencia de linfocitos activados junto a una severa anemia y trombocitopenia (Fig. 16). El estudio de la MO es el que nos da el diagnóstico ya que la médula se encuentra invadida por células linfoblásticas. (Fig. 6)

El denominado *FAB group* (*French, American, British Group*) de humana, clasifica las LLA en tres tipos en función de criterios morfológicos de los blastos: L1, L2 y L3 (tipo Burkitt). Esta clasificación es aceptada por algunos autores en veterinaria ⁽¹⁵⁾.

Las L1 se caracterizan por células pequeñas, de núcleos bastante homogéneos con fina cromatina y nucleolos poco visibles y citoplasma no muy basófilo. Son las formas menos frecuentes.

Las L2 están constituidas por células más heterogéneas, de tamaños más variables, de núcleos irregulares con nucleolos prominentes y citoplasma netamente basófilo. La mayoría de las LLA del perro son de este tipo. En el gato la morfología se considera intermedia entre L1 y L2 y son de fenotipo T ^(15, 25).

Las formas equivalentes a L3 o tipo Burkitt no están descritas en el perro ni en el gato.

Por otra parte, debemos señalar que el diagnóstico diferencial entre una LLA y una leucemia mieloide aguda (LMA), que veremos más adelante, puede ser difícil. Este diagnóstico se basa en los criterios morfológicos del origen linfoide de las células aunque en las formas muy indiferenciadas puede ser necesario recurrir a técnicas citoquímicas teniendo en cuenta que los

blastos linfoides son negativos a todas las reacciones citoquímicas usuales, incluso a la reacción PAS ⁽¹⁵⁾. Otra dificultad diagnóstica puede estar en la similitud de una LLA con la infiltración secundaria de la MO por un linfoma y la consiguiente presencia de células linfoides neoplásicas en sangre (Fig. 17) Podemos distinguir ambos procesos, fundamentalmente por la adenopatía primaria en el linfoma y por el rápido curso clínico y la masiva infiltración de la MO que compromete toda la hematopoyesis en la LLA ^(15, 30).

Leucemia linfoide crónica

La leucemia linfoide crónica (LLC) es una enfermedad de larga evolución que se caracteriza por la proliferación maligna de linfocitos pequeños de aspecto morfológico similar a los linfocitos normales. Es más frecuente en el perro que en el gato y éstos generalmente son FeLV negativos ^(28, 29).

La LLC se traduce en general en una anemia no muy severa, normocítica, normocrómica y no regenerativa, que puede incluso estar ausente, discreta trombocitopenia, siendo lo más característico una leucocitosis con linfocitosis absoluta de pequeños linfocitos maduros (al menos 10.000/mm³) (Fig. 18). No obstante, la confirmación del diagnóstico hematológico debe pasar por la valoración del mielograma, así, el encontrar más de un 30% de células linfoides pequeñas y de aspecto maduro en la MO nos proporciona el diagnóstico de LLC ^(17, 29).

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple o plasmocitoma es la proliferación neoplásica de plasmocitos (células linfoides tipo B) en la MO caracterizada por la producción de una



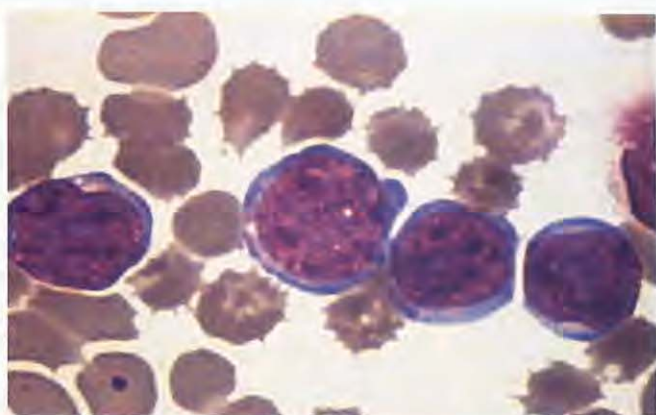


Fig. 17. Extensión de sangre de un perro con linfoma multicéntrico: los linfoblastos circulantes no difieren de los de una LLA (x100)

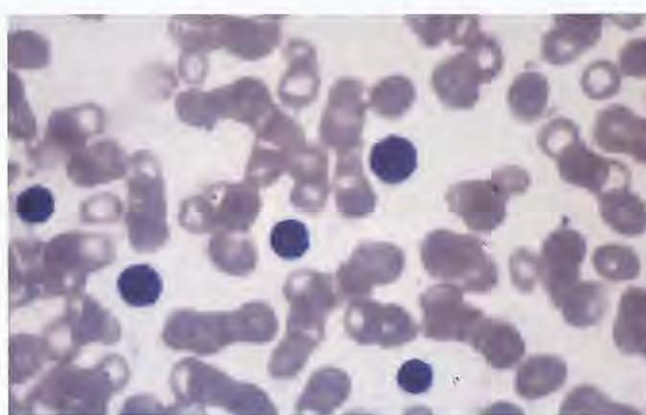


Fig. 18. Extensión de sangre de un perro con leucemia linfocítica crónica: leucocitosis con linfocitosis de leucocitos maduros. (x40).

inmunoglobulina monoclonal (gammapatía monoclonal) y por lesiones osteolíticas que corresponden a "nidios" de plasmocitos tumorales. Se ha descrito más frecuentemente en el perro que en el gato.

El diagnóstico del mieloma múltiple lo obtendremos al encontrar una plasmocitosis al menos superior al 5% en el mielograma ^(25,44), aunque se considera más característica la existencia de porcentajes superiores al 30% junto a atipias en las células plasmáticas tales como citoplasma más abundante a veces con forma de llama o vacuolado, núcleo de aspecto inmaduro con cromatina fina y varios nucleolos e incluso presencia de células de aspecto más atípico, de gran tamaño con núcleos muy irregulares, únicos y hasta múltiples ⁽¹⁵⁾. El diagnóstico debe basarse además en la presencia de lesiones osteolíticas así como en la demostración en suero de una gammapatía monoclonal o en orina de proteinuria de Bence-Jones, esta última menos constante ^(44,47).

Alteraciones mieloproliferativas agudas

Leucemias mieloides agudas

Las leucemias mieloides agudas (LMA) se definen como hemopatías malignas de la MO de curso rápido caracterizadas por un mielograma en el que más del 30% de las células son blastos. Debemos señalar que el término "blasto" hace referencia a los precursores tanto de células mieloides (mieloblastos) como monocitarias (monoblastos) y megacariocíticas (megacarioblastos) ya que morfológicamente es casi imposible distinguir unos de otros.

El hemograma en la LMA se caracteriza por una leucocitosis extrema con presencia de estos blastos circulantes, acompañado de anemia severa y trombocitopenia.

Jain *et al.* (1991) han adaptado para el perro y el gato la clasificación FAB siguiendo el anagrama del Gráfico 1: El diagnóstico de LMA se hace cuando el componente eritroide en la MO es menor del 50% y más del 30% de las células se identifican como blastos. Según el tipo de blastos proliferantes se distinguen 7 tipos de LMA (M1 a M7) a las que hay que añadir las leucemias agudas indiferenciadas (LAI). Cuando el porcentaje de blastos se encuentra entre el 5 y el 30% estamos ante un síndrome mielodisplásico (SMD) o estado preleucémico.

La LAI se caracteriza por el reemplazamiento de las células hematopoyéticas por una población de blastos indiferenciados negativos a todas las reacciones citoquímicas y marcadores inmunológicos disponibles.

Los diferentes tipos de LMA (M1 a M5 y M7) tienen algunas características morfológicas particulares ⁽¹⁵⁾, pero casi siempre, para poder establecer el tipo exacto de leucemia, hay que recurrir a su caracterización citoquímica ⁽²¹⁾. Casi todos los tipos de leucemias mielobásticas agudas se han descrito en el perro y en el gato.

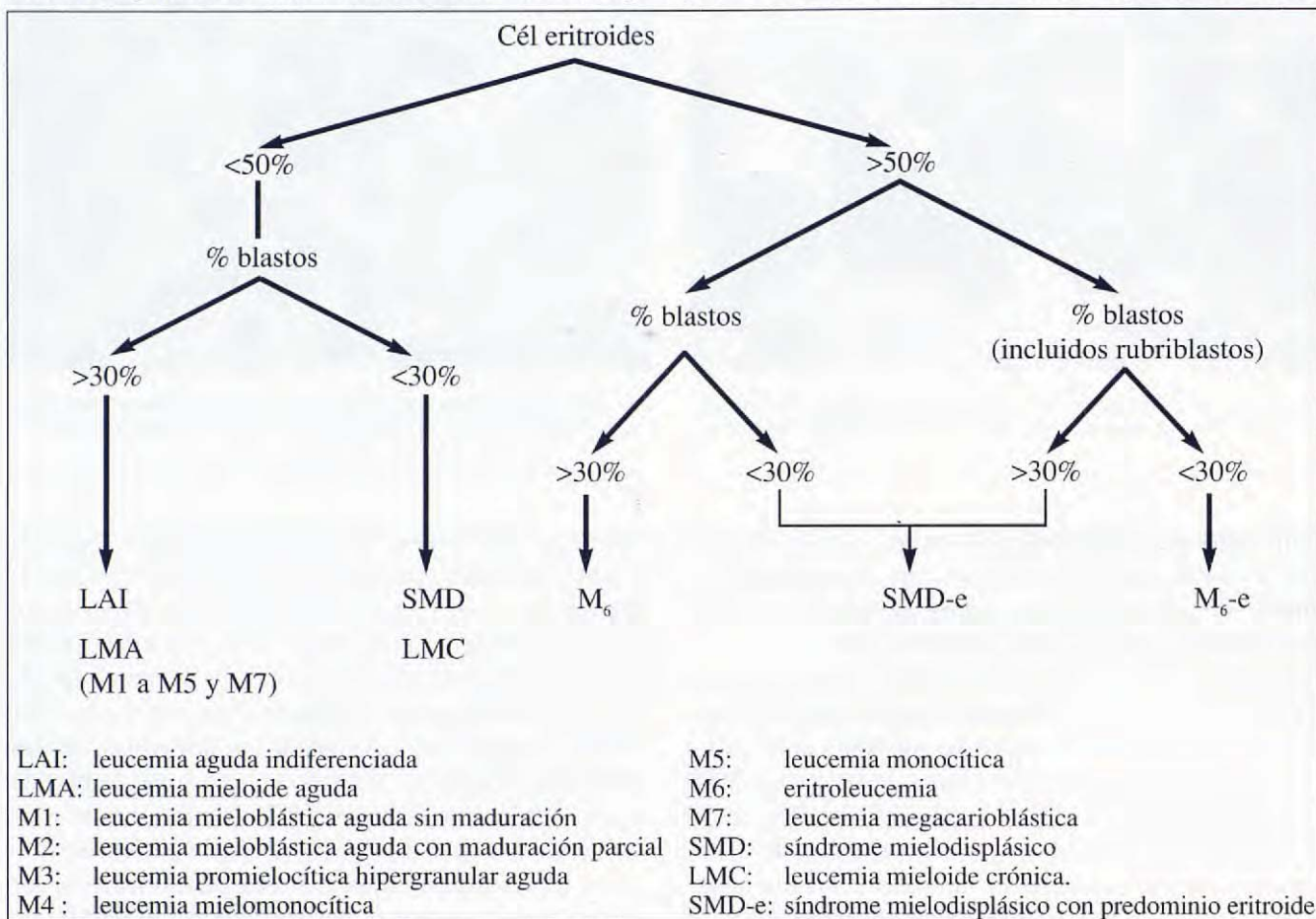
En la eritroleucemia o M6, las células eritroides superan el 50% de todas las del mielograma y el porcentaje de blastos no eritroides es igualmente mayor del 30%. La denominada M6 con predominio eritroide (M6-Er) se distingue por que las células eritroides superan el 50% del total de células de la MO pero además de encontrarse blastos no eritroides, se observan más de un 30% de proeritroblastos. Esta forma de leucemia es más frecuente en el gato ⁽¹⁵⁾.

Alteraciones mieloproliferativas crónicas

Leucemia mioide crónica

La leucemia mioide crónica (LMC) se produce por la proliferación mioide de la serie granulocítica con

Gráfico 1. Esquema de la clasificación de las leucemias mieloides agudas y síndromes mielodisplásicos en el perro y en el gato (Jain *et al*, 1991)



persistencia de la capacidad de maduración que normalmente evoluciona a la línea neutrofilica, aunque también está descrita la leucemia basofílica (32) así como la eosinofílica sobre todo esta última en el gato (24, 36).

El mielograma muestra una médula hipercelular debida a la extrema hiperplasia mieloide en la que se respeta la pirámide de maduración. Por tanto, el mielograma por sí solo no nos permite el diagnóstico pues únicamente informa de una intensa proliferación mieloide en todos los estados de maduración.

El hemograma se caracteriza por una fuerte leucocitosis (superior a 100.000 leucocitos/mm³) con una fórmula leucocitaria con más del 90% de elementos mieloides predominando los segmentados aunque con presencia de formas inmaduras (mieloblastos y promielocitos) que no deben sobrepasar el 7%, junto a anemia moderada y trombocitosis (35).

Debemos recordar que en el perro no es útil la reacción a fosfatasa alcalina, como en la especie humana, para distinguir la LMC de otras leucocitosis reactivas (reacción leucemoide) ya que la actividad de esta enzima en los granulocitos del perro no es constante

ni en las células normales ni en las anormales (15, 37). Por lo tanto, el diagnóstico debe basarse en la clínica y en el hemograma: esplenomegalia y leucocitosis granulocítica persistente en ausencia de foco inflamatorio crónico (infección bacteriana o fúngica, cáncer necrosante).

Policitemia vera

La policitemia vera (PV) es un trastorno mieloproliferativo crónico que afecta a la serie eritroide dando lugar a una proliferación excesiva de células rojas las cuales no precisan eritropoyetina para su diferenciación y maduración hasta eritrocitos funcional y morfológicamente normales.

El mielograma en este caso tampoco es esencial para establecer el diagnóstico ya que los hallazgos no siempre son constantes. Algunos autores señalan que la MO aparece hipercelular con incremento de la serie eritroide (15), otros observan una celularidad normal a aumentada en todas las series celulares con una relación mieloide:eritroide de 1:1 (3, 52). El diagnóstico, por tanto,



debe basarse en los signos clínicos (congestión de mucosas, tendencia a hemorragias...), datos del hemograma (valor hematocrito superior al 60%), concentración de eritropoyetina normal o disminuida, así como por exclusión de todas las posibles causas de policitemia secundaria ⁽³⁾.

Trombocitemia esencial

La trombocitemia esencial es un síndrome mieloproliferativo crónico caracterizado por la proliferación medular de megacariocitos responsable de alteraciones plaquetarias tanto cuantitativas (trombocitosis superior a $10 \times 10^5/\text{mm}^3$) como cualitativas (cuadro clínico hemorrágico).

La MO es hipercelular con un incremento en el número de megacariocitos, ligera hiperplasia mieloide e hipoplasia eritroide. Se observan acúmulos de grandes plaquetas (megatrombocitos) y núcleos sueltos de megacariocitos así como fragmentos de sus citoplasmas ⁽¹³⁾. La morfología de los megacariocitos también suele ser anormal, a menudo son de gran tamaño o "gigantes" ⁽¹⁵⁾, aunque también puede observarse un aumento del número de formas pequeñas mono o binucleadas ^(11, 13).

El hemograma se caracteriza por una trombocitosis extrema y persistente, leucocitosis y anemia. Para establecer el diagnóstico, junto con los hallazgos de la MO siempre se deberán descartar posibles causas de trombocitosis reactivas ^(5, 11).

Mielofibrosis

La mielofibrosis se caracteriza por la sustitución del tejido hematopoyético normal por tejido fibroso, colágeno y fibroblastos proliferantes. Esta fibrosis de la MO se acompaña de hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide) del hígado y del bazo, así como por una reacción leucoeritroblástica ^(15, 45).

La mielofibrosis puede ocurrir de manera reactiva a consecuencia de una lesión de la MO ⁽⁴⁸⁾, lo que equivale a la fibrosis que se origina en cualquier tejido dañado. También puede producirse por efecto de hormonas peptídicas o factores análogos ⁽¹⁴⁾ o como suceso final en la anemia por deficiencia de piruvatocinasa y otras anemias hemolíticas ⁽²⁵⁾.

La aspiración medular la mayoría de las veces resulta inútil y el diagnóstico debe basarse en el estudio histológico de biopsias así como en la asociación de otros signos como son la ausencia de citopenias graves (anemia moderada), presencia de eritroblastos y leucocitos

inmaduros circulantes (leucoeritroblastosis), alteraciones morfológicas de los hematíes (dacriocitos y ovalocitos), esplenomegalia y metaplasia mieloide en hígado y bazo ^(15, 22, 45, 52).

Síndromes mielodisplásicos

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de trastornos de la MO caracterizados por citopenias circulantes (anemia, leucopenia o trombocitopenia), generalmente acompañadas de una médula hipercelular y cambios displásicos o de falta de maduración en una o en las tres líneas celulares hematopoyéticas.

Estos síndromes están bien caracterizados en la especie humana en función del porcentaje de blastos circulantes y en la MO, las características de la anemia, la presencia de células monocitoides circulantes y su evolución; en este sentido constituyen, a menudo, estados previos a la aparición de verdaderas leucemias agudas y por ello se han denominado síndromes preleucémicos. Así, en el hombre se consideran 5 síndromes mielodisplásicos: anemia refractaria (AR), anemia refractaria sideroblástica (ARS), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

En el perro y en el gato los criterios no están bien establecidos y diferentes autores han propuesto otras clasificaciones ^(25, 37, 51). En cualquier caso, los SMD en el perro y en el gato se consideran igualmente estados preleucémicos que generalmente evolucionan a leucemias mieloides agudas ^(9, 31, 49), que cursan con anemia no regenerativa, médula hipercelular y cambios diseritropoyéticos, disgranulopoyéticos y/o dismegacariopoyéticos y con un porcentaje de blastos en la MO siempre inferior al 30% (Fig. 1) ^(6, 33, 51). En el gato los SMD constituyen una anomalía relativamente frecuente consecutiva a la infección por FeLV y suele evolucionar a mielofibrosis ^(15, 28).

Metástasis medulares

Los principales tumores malignos responsables de metástasis en la MO son los linfomas, los mastocitomas y los carcinomas ⁽¹⁵⁾. La infiltración medular por otros tumores es posible aunque más rara. En la mayoría de los casos estas metástasis no llegan a provocar una insuficiencia medular ni manifestaciones sanguíneas excepto ciertos linfomas y mastocitomas capaces de invadir la MO y dar lugar a una leucemia linfoide (Fig. 17) o mastocitaria secundaria.



Summary. Bone marrow has to be examined as a haematopoietic organ always permanent or not explained changes are found in the haemogram. A revision of the main changes one can find in the bone marrow is made in this paper, emphasizing primarily the most remarkable morphological alterations that are useful for the diagnosis of the different causing diseases.

Key words: Bone marrow; Dog; Cat.

Bibliografía

1. Aceña MC. Estudio de la médula ósea. *En: Gómez y cols. Manual práctico de análisis clínicos en veterinaria.* Ed. Mira Editores. Zaragoza, 1992: 77-95.
2. Aceña MC, Liste F, Gascón M. Biopsia de médula ósea en el perro: técnica y utilidad diagnóstica. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales* 1992; 12: 65-128.
3. Aceña MC, Marco V, Gascón M, Liste F, Palacio J. Policitemia vera en el perro: a propósito de un caso clínico. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales* 1996; 16: 211-216.
4. Aceña MC, Rodes, D, Gascón M, Palacio J. Evaluación de muestras citológicas de médula ósea. *Consulta* 1997; 43: 36-42.
5. Bass MC, Schultze AE. Essential thrombocytopenia in a dog: case report and literature review. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 197-203.
6. Boone LJ, Knauer KW, Rapp SW, Stewart JF, Modiano, JF. Use of human recombinant erythropoietin and prednisone for treatment of myelodysplastic syndrome with erythroid predominance in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 999-1001.
7. Capelli, JL, Bohlay P, Barre D. Carence de folates et vitamine B₁₂ chez un chien infecté par *Ehrlichia canis*. *Prat Méd Chir Anim Comp* 1994; 29: 395-402.
8. Couto CG. Combined cytopenias and leukoerythroblastosis. *En: Richard W. Nelson y C. Guillermo Couto. Small Animal Internal Medicine.* 2ª Ed. Mosby, Inc, 1998: 1187-1191.
9. Couto CG, Kallet, AJ. Preleukemic syndrome in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 1389-1392.
10. Chisholm-Chait A. Essential thrombocythemia in dogs and cats. Part I. *Comp Cont Educ Vet Pract* 1999; 21: 158-167.
11. Chisholm-Chait A. Essential thrombocythemia in dogs and cats. Part II. *Comp Cont Educ Vet Pract* 1999; 21: 218-229.
12. Dunn JK. Bone marrow aspiration and biopsy in dogs and cats. *In Practice* 1990; 12: 200-206.
13. Dunn JK, Heath MF, Jefferies, AR, Blackwood L, McKay JS, Nicholls PK. Diagnostic and hematologic features of probable essential thrombocythemia in two dogs. *Vet Clin Pathol* 1999; 28: 131-138.
14. English RV, Breitschwert EB, Grindem CB, Thrall DE, Gainsburg, LA. Zollinger-Ellison syndrome and myelofibrosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192: 1430-1434.
15. Fournel-Fleury C, Magnol JP, Guelfi JF. Moelle osseuse hématopoïétique. *En: Fournel-Fleury et al. Atlas en couleur de cytologie du cancer chez le chien et le chat. Conférence Nationale des Vétérinaires Spécialisés en Petits Animaux.* Paris, 1994: 323-381.
16. Fritz D, Dine G, Hopfner C, Tétard A. Intéret de la biopsie ostéoméduleaire pour le diagnostic en hématologie vétérinaire. *Prac Méd Chir Anim Comp* 1992; 27: 167-172.
17. Fritz D. Les affections de la moelle osseuse. *Prat Méd Chir Anim Comp* 1999; 34:329-335.
18. Fyfe JC, Giger U, Hall CA. Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatr Res* 1991; 29: 24.
19. Gilmour M, Lappin MR, Thrall MA. Investigating primary acquired pure red cell aplasia in dogs. *Vet Med* 1991; 86: 1199-1204.
20. Grindem CB. Bone marrow biopsy and evaluation. *Vet Clin North Am: Small An Pract* 1989; 19: 669-696
21. Grindem CB. Blood cell markers. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 1996; 26: 1043-1064.
22. Hoff B, Lumsden JH, Valli VEO, Kruth SA. Myelofibrosis: review of clinical and pathological features in fourteen dogs. *Can Vet J* 1991; 32: 357-361.
23. Holland M, Stobie D, Shapiro W. Pancytopenia associated with administration of captopril to a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 1683-1686.
24. Huibregtse BA, Turner JL. Hypereosinophilic syndrome and eosinophilic leukemia: A comparison of 22 hypereosinophilic cats. *J Am An Hosp Assoc* 1994; 30: 591-599.
25. Jain NC. Essentials of veterinary hematology. Lea and Febiger. Philadelphia, 1993.
26. Jain NC, Blue JT, Grindem CB, Harvey JW, Kociba GJ, Krehbiel JD, Latimer KS, Raskin, RE, Thrall MA, Zinki JG. Proposed criteria for classification of acute myeloid leukemia in dogs and cats. *Vet Clin Pathol* 1991; 20: 63-82.
27. Lewis HB, Rebar AH. Cytologic evaluation of abnormal bone marrow. *En: H.B. Lewis and A.H. Rebar: Bone marrow evaluation in veterinary practice.* Ralston Purina Company. Saint Louis, 1979: 19-42.
28. MacEwen EG. Feline lymphoma and leukemias. *En: Stephen J Withrow y E. Gregory MacEwen. Small Animal Clinical Oncology.* 2ª Ed. W.B. Saunders Company, 1996: 479-495.
29. MacEwen EG, Young KM. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. *En: Stephen J Withrow y E. Gregory MacEwen. Small Animal Clinical Oncology.* 2ª Ed. W.B. Saunders Company, 1996: 451-479.
30. Matus RE, Leifer CE, MacEwen EG. Acute lymphoblastic leukemia in the dog: a review of 30 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 183: 859-862.
31. McManus PM, Hess RS. Myelodysplastic changes in a dog with subsequent acute myeloid leukemia. *Vet Clin Pathol* 1998; 27: 112-115.
32. Mears EA, Raskin RE, Legendre AM. Basophilic leukemia in a dog. *J Vet Int Med* 1997; 11: 92-94.
33. Miyamoto T, Horie T, Shimada T, Kuwamura M, Baba E. Long-term case study of myelodysplastic syndrome in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35:475-481.
34. Moore AH, Day MJ, Graham MWA. Congenital pure red blood cell aplasia (Diamond-Blackfan anaemia) in a dog. *Vet Rec* 1993; 132: 414-415.



35. Muller A, Cauzinille L, Corlover JP, Fritz, D. Un cas de leucémie myeloïde chronique chez un chien. *Prat Méd Chir Anim Comp* 1997; 32: 259-264.
36. Ndikuwera J, Smith DA, Obwolo MJ, Masvingwe C. Chronic granulocytic leukemia/eosinophilic leukemia in a dog?. *J Small Anim Pract* 1992; 33: 553-557.
37. Raskin RE. Myelopoiesis and myeloproliferative disorders. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 1996; 26: 1023-1043.
38. Relford RL. The steps in performing a bone marrow aspiration and core biopsy. *Vet Med* 1991; 86: 670-688.
39. Rinkardt NE, Kruth SA. Azathioprine-induced bone marrow toxicity in four dogs. *Can Vet J* 1996; 37: 612-613.
40. Rodes D, Aceña MC, Gascón M. Étude cytologique et biochimique du fer médullaire chez les chiens atteints de leishmaniose et sa relation avec des paramètres sanguins et sériques. *Revue Méd Vet* 1999; 150: 965-974.
41. Shelly SM. Causes of canine pancytopenia. *Comp Cont Ed Vet Pract* 1988; 10: 9-16.
42. Stokol T, Randolph JF, Nachbar S, Rodi C, Barr SC. Development of bone marrow toxicosis after albendazol administration in a dog and cat. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 1753-1756.
16. Tyler RD, Cowell RL, Meinkoth JH. La médula ósea. En: Rick I Cowell, Ronald D Tyler y James H Meinkoth: *Citología y Hematología diagnóstica en el perro y el gato*. 2ª Ed. Gráfica IN S.A Multimédica. Barcelona, 1999: 284-304.
44. Vail DM. Plasma cell neoplasms. En: Stephen J Withrow y E. Gregory MacEwen. *Small Animal Clinical Oncology*. 2ª Ed. W.B. Saunders Company, 1996: 509-520
45. Villiers EJ, Dunn JK. Clinicopathological features of seven cases of canine myelofibrosis and the possible relationship between the histological findings and prognosis. *Vet Rec* 1999; 145: 222-228.
46. Walker D, Cowell RL, Clinkenbeard KD, Feder, B, Meinkoth JH. Bone marrow mast cell hyperplasia in dogs with aplastic anemia. *Vet Clin Pathol* 1997; 26: 106-111.
47. Weber I, Boulouis HJ, Crespeau F. A propos d'un cas de plasmocytome à IgM chez un chien. *Rec Med Vet* 1997; 173: 59-64.
48. Weiss DJ, Armstrong PJ. Secondary myelofibrosis in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 187: 423-425.
49. Weiss DJ, Raskin R, Zerbe C. Myelodysplastic syndrome in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 187: 1038-1040.
50. Weiss DJ, Klausner JS. Drug-associated aplastic anemia in dogs: eighth cases (1984-1988). *J Am Vet Med Assoc* 1990; 196: 472-475.
51. Weiss DJ, Lulich J. Myelodysplastic syndrome with sideroblastic differentiation in a dog. *Vet Clin Pathol* 1999; 28:59-63.
52. Young KM, MacEwen EG. Canine mieloproliferative disorders. En: Stephen J Withrow y E. Gregory MacEwen. *Small Animal Clinical Oncology*. 2ª Ed. W.B. Saunders Company, 1996: 495-505.

Remitir por fax (935 895 077) o por correo a: **PULSO ediciones s.a.** Rambla del Celler 117-119. 08190 Sant Cugat del Vallès. Barcelona.



Guía de Productos Zoosanitarios 2000 de 7ª edición


VETERINDUSTRIA
<http://www.veterindustria.com>

PEDIDO DE LA GUÍA DE PRODUCTOS ZOOSANITARIOS 2000 DE VETERINDUSTRIA

Centro de trabajo	Especialidad	Estudiante
Nombre	Apellidos	
Dirección	Población	
Provincia	País	Código postal
Teléfono	Fax	E-mail
Nº ejemplares	Fecha	

Formas de pago

- Talón bancario a favor de: Pulso ediciones s.a.
 Transferencia bancaria a la cuenta: 2100 0343 10 0200234364 "La Caixa".

P.V.P. 3.000 ptas. + 120 ptas (4% I.V.A.) + 430 (Gastos de envío) Total **3.550 ptas.**

Firma

