

Alteraciones hematológicas en pacientes con cáncer: antes, durante y después del tratamiento quimioterapéutico

Hematological alterations in cancer patients: before, during and after chemotherapeutic treatment

Ruth Miros-Prieto,^{1*} y Marina Guadarrama-Olhovich²

Fecha de recepción: 25 de mayo 2021
Fecha de aceptación: 31 de agosto de 2021

Resumen - Las alteraciones hematológicas en los pacientes con cáncer pueden llegar a ser muy particulares y es importante conocerlas para implementar correcciones terapéuticas oportunas. Suelen ser diferentes en cada etapa de la enfermedad y podrían utilizarse como biomarcadores de la respuesta al tratamiento quimioterapéutico. Algunas de dichas alteraciones son de relevancia diagnóstica y pueden derivar en urgencias oncológicas.

▼
Palabras clave: Cáncer, alteraciones hematológicas, síndromes paraneoplásicos, quimioterapia.

Abstract - Hematological alterations in cancer patients can be very particular and it is important to know them in order to implement timely therapeutic corrections. They tend to be different at each stage of the disease and could be used as biomarkers of the response to chemotherapy treatment. Some of these alterations are of diagnostic relevance and can lead to in oncology emergencies.

▼
Key words: Cancer, hematological abnormalities, paraneoplastic syndromes, chemotherapy.

¹ Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, Avenida Universidad núm. 3000, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México. *Correo electrónico: ruthmiros@gmail.com ORCID: 0000-0001-5663-2857

² Departamento de Patología, Laboratorio de Patología Clínica, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. ORCID: 0000-0002-3557-0412

Introducción

Las alteraciones hematológicas se presentan frecuentemente en perros y gatos con cáncer, como consecuencia directa del crecimiento neoplásico, de síndromes paraneoplásicos o asociados al tratamiento quimioterapéutico. Estas alteraciones se caracterizan por aumento o disminución en la cantidad de células sanguíneas, así como cambios en la hemostasia (Childress, 2012).

En la práctica clínica de pequeñas especies es importante conocer estas alteraciones, ya que las anomalías hematológicas pueden ser características de tipos específicos de cáncer y su identificación facilita el diagnóstico oportuno; también participan como biomarcadores de la respuesta al tratamiento del cáncer o del estado de remisión en estos pacientes (Childress, 2012). Es importante recordar que, en pequeñas especies, tales cambios se han relacionado a citotoxicidad por quimioterapia y radioterapia, lo que ocasiona desajustes de las distintas líneas celulares (Childress, 2012, Coffee, Roush & Higginbotham, 2020, Clermont *et al.*, 2011, Harper & Blackwood, 2017).

A continuación se revisarán brevemente las diferentes alteraciones hematológicas que se han encontrado en perros y gatos con cáncer antes, durante y después del tratamiento.

Línea eritrocítica

Anemia

La anemia es particularmente común en pacientes con neoplasias hematopoyéticas (Tasca *et al.*, 2009, Childress, 2012), hemangiosarcomas y sarcomas histiocíticos; sin embargo, puede presentarse en cualquier paciente con cáncer, con o sin tratamiento. Los mecanismos patogénicos relacionados con la anemia incluyen pérdida de sangre, aumento de la destrucción de eritrocitos y disminución en su producción (Mullin & Clifford, 2019).

Pérdidas sanguíneas en los pacientes con cáncer

Se observa con mayor frecuencia en hemangiosarcomas, debido al daño a la membrana endotelial, secundario a vasculitis, insuficiencia hepática y deficiencia de sistema reticuloendotelial (Mullin & Clifford, 2019). También en linfoma esplénico, especialmente el difuso de células B grandes, como consecuencia de la ruptura de la cápsula del bazo, provocando hemorragia y por lo tanto anemia (Weiss & Wardrop, 2010).

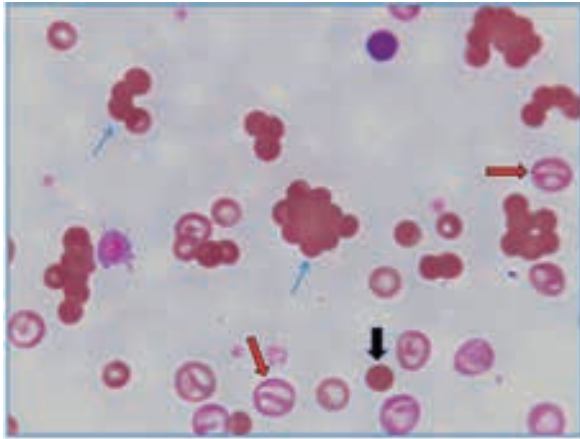
Los síndromes paraneoplásicos también contribuyen a la pérdida de sangre, lo que se ha relacionado especialmente a los efectos sistémicos gastrointestinales ocasionados en mastocitoma, ya que los ejemplares que lo padecen experimentan liberación de histamina por parte de las células neoplásicas, mismas que estimulan a los receptores H2 gástricos, provocando expedición excesiva de ácido clorhídrico, lo que favorece la formación de úlceras gástricas que terminan en hemorragias gastrointestinales (Blackwood *et al.*, 2012).

Anemia hemolítica

inmunomediada (AHIM)

Este tipo de anemia se ha reconocido como síndrome paraneoplásico en personas, mas no se ha vinculado directamente con pacientes veterinarios con cáncer (Garden *et al.*, 2019). En humanos, las principales causas de AHIM y cáncer se desarrolla en los desórdenes linfoproliferativos, como la leucemia linfocítica crónica de células B, que al producir inmunoglobulinas se ha relacionado con autoanticuerpos específicos contra eritrocitos, detectado con antiglobulina directa hasta en 20% de los pacientes (Hall, Vickers, McLeod E. & Barker, 2005) (Figura 1).

Figura 1. Anemia hemolítica inmunomediada. Se muestra aglutinación (flecha negra), objetivo 100x, tinción Wright, esferocitos (flecha roja) y policromasia (flecha azul).



Fuente: Departamento de patología, FMVZ UNAM.

El Colegio Americano de Medicina Interna Veterinaria (ACVIM) hizo una declaración de consenso sobre el diagnóstico de AHIM en perros y gatos, con el que se buscó conocer los valores de la métrica integrada de evidencia (MIE) en pequeñas especies con diferentes neoplasias, según estudios reportados.

Los tipos de cáncer que se incluyeron en perros y gatos fueron leucemia mielocítica o enfermedades mieloproliferativas, leucemia linfocítica, linfoma, sarcoma histiocítico, mieloma múltiple, carcinoma y sarcoma. La MIE tenía una escala de evidencia insignificante y baja, niveles bajos e intermedios e intermedios y altos. El consenso determinó que los pacientes con neoplasias donde se había reportado AHIM tenían un grado de evidencia insignificante, debido a que no hay una aparente asociación y que en la literatura veterinaria faltan vínculos causales entre el cáncer y la AHIM; sin embargo, no puede eliminarse como un posible desencadenante de la enfermedad (Garden *et al.*, 2019).

Disminución en la producción

La disminución en la producción se puede desarrollar por efectos directos o indirectos sobre la eritropoyesis.

La anemia no regenerativa puede presentarse por remplazo del tejido hematopoyético con tejido neoplásico (mieloptosis), por reducción en la producción o respuesta a la eritropoyetina (EPO) e incluso por inflamación crónica (Tasca *et al.*, 2009).

En un estudio de 210 perros con neoplasias hematopoyéticas, 168/210 (80%) estaban anémicos, 51/210 (24%) fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (LLA): 50/51 (98%) presentaron anemia; a 33/210 (16%) se les diagnosticó leucemia mieloblástica aguda (LMA): 32/33 (97%) presentaron anemia; 61/210 (29%) fueron diagnosticados con leucemia linfocítica crónica (LLC), 46/61 (75%) presentaron anemia; 65/210 (31%) fue diagnosticado con linfoma leucémico de alto grado (estadio V); 50/65 (77%) presentaron anemia. En este tipo de neoplasias hematopoyéticas, la principal anemia es la mieloptosis, por lo que los pacientes son incapaces de producir una o varias líneas celulares (Tasca *et al.*, 2009).

Asimismo, la anemia por disminución en su producción puede estar influenciada por la generación inadecuada de eritropoyetina (EPO) cuando se desarrolla enfermedad renal crónica, o por reducción de la respuesta de las células progenitoras eritrocíticas en la médula ósea a la EPO, disminución de la vida media de eritrocitos en circulación y alteraciones en el metabolismo del hierro (Childress, 2012).

La anemia en los pacientes con cáncer llega a afectar los tiempos de supervivencia, lo que se demostró en un estudio retrospectivo de perros con linfoma y perros con osteosarcoma (Miller *et al.*, 2009), el cual clasificaba a los pacientes como anémicos si tenían un hematocrito (Ht) <0.40 L/L. Además, la anemia se subclasificó como moderada (Ht: <0.35 L/L), ligera (Ht: 0.35 - 0.40 L/L) y sin anemia (Ht: >0.40 L/L). Los perros con linfoma tuvieron un tiempo de vida significativamente menor cuando su hematocrito se encontraba <0.35 L/L; aquellos anémicos previos al tratamiento con osteosarcoma tuvieron una mediana de supervivencia más corta que los ejemplares sin anemia y aunque no hubo diferencia estadística significativa en los perros con osteosarcoma

con y sin anemia, los autores creen que se debió al gran número que murió de manera temprana durante el tratamiento (Miller *et al.*, 2009).

Eritrocitosis

La eritrocitosis es un hallazgo poco común en pacientes con cáncer. Cuando su origen es primario (médula ósea), recibe el nombre de eritrocitosis absoluta primaria; no obstante, también puede ocurrir como consecuencia de síndromes paraneoplásicos, ya sea en neoplasias renales (linfoma, sarcomas, nefroblastoma) o no renales, como schwannoma y leiomiomas cecal (Taylor *et al.*, 2019; Michael *et al.*, 2019; Hergt *et al.*, 2019; Yamauchi *et al.*, 2004; Sato *et al.*, 2002).

En un análisis de 29 perros con linfoma renal, cuatro de ellos (14%) tuvieron anemia; sin embargo, 15 (51%) presentaron eritrocitosis. Los niveles de eritropoyetina (EPO) se midieron en cuatro perros con eritrocitosis; en dos de ellos la concentración de EPO se ubicó dentro de intervalos de referencia y en los otros dos dicha concentración estaba incrementada. Los autores sugirieron que la eritrocitosis pudo estar relacionada a hemoconcentración, pero solo en un perro había incremento de proteínas y posterior a la terapia de líquidos la eritrocitosis persistió, por lo tanto, concluyeron que la eritrocitosis estaba asociada al linfoma renal (Taylor *et al.*, 2019).

La eritrocitosis absoluta primaria está clasificada como síndrome mieloproliferativo crónico en perros que cursan con signos inespecíficos. La enfermedad se caracteriza por la proliferación clonal de células progenitoras eritrocíticas en médula ósea, la cual es independiente de las concentraciones de EPO sérica (Beurlet *et al.*, 2011).

En un estudio de perros con eritrocitosis absoluta primaria se buscó identificar la mutación del gen JAK2, reportado con mutación en 90% de las personas con este desorden mieloproliferativo. En este estudio no solo se identificó la mutación en JAK2, sino que pudo observarse que en los cinco perros evaluados, las concentraciones de EPO se hallaban por debajo de

los intervalos de referencia con eritrocitosis marcada (Beurlet *et al.*, 2011).

Las consecuencias clínicas en estos pacientes con eritrocitosis absoluta primaria son trastornos en la hemostasia, principalmente por síndrome de hiperviscosidad, que puede llegar a concluir en alteraciones neurológicas tales como ataxia, convulsiones, estupor y coma (Accorsi, Passeri, Onofrillo & Iacone, 2005).

Línea plaquetaria y coagulación

Trombocitopenia

Este cambio puede observarse recurrentemente en perros y gatos con cáncer (Finlay, Wyatt & Black, 2017). Las neoplasias vasculares y hematopoyéticas tienen mayor probabilidad de presentar trombocitopenia (Childress, 2012; Tasca *et al.*, 2009).

Los mecanismos de trombocitopenia en cáncer incluyen disminución en la producción, secuestro, aumento en la destrucción y aumento del consumo o utilización de plaquetas (Finlay *et al.*, 2015).

Disminución en la producción

La disminución de la producción de plaquetas en la médula ósea frecuentemente se asocia a mieloptisis por neoplasias hematopoyéticas. En el mismo estudio citado anteriormente de 210 perros con neoplasias hematopoyéticas, 110/210 casos (52%) eran trombocitopénicos, de los cuales 51/210 (24%) fueron diagnosticados con LLA: 46/51 (90%) presentaron trombocitopenia. A 33/210 (16%) se les diagnosticó LMA: 29/33 (88%) tuvieron trombocitopenia. A 61/210 (29%) se les encontró LLC: 9/61 (15%) presentaron trombocitopenia, y a 65/210 (31%) se les detectó linfoma leucémico de alto grado (estadio V): 26/65 (40%) presentaron trombocitopenia (Tasca *et al.*, 2009).

La leucemia megacarioblástica aguda con mayor frecuencia produce trombocitopenia, ya que la proliferación neoplásica de precursores plaquetarios en la médula ósea puede asociarse a un estado disfuncional de estas células; si bien pueden ocasionar

trombocitosis, es común que no haya desprendimiento de plaquetas adecuado a partir del citoplasma de los megacariocitos y por lo tanto se presente justo la disminución de las plaquetas en el torrente sanguíneo. Asimismo, leucemias de origen mielocítico y linfoblásticas agudas pueden cursar con este hallazgo (Comazzi, Gelain, Bonfanti & Roccabianca, 2010).

Otro mecanismo de reducción de la producción de plaquetas es por el efecto causado por quimioterapia. Se ha observado que perros de razas pequeñas tienen mayor riesgo de mielosupresión motivada por este tipo de fármacos antineoplásicos (Coffee *et al.*, 2020). En un estudio retrospectivo con 101 perros tratados con carboplatino durante tres a cuatro semanas para diferentes neoplasias malignas, 13 de ellos (13%) tenían pesos <10 kg: 5/13 (38%) presentó trombocitopenia, ocho (8%) pesaban entre 10-15 kg: 2/8 (25%) presentaron trombocitopenia, y 80 perros (79%) con pesos ≥15 kg: 13/80 (16%) tenían trombocitopenia, todos grado 3 o 4 a los 14 y 21 días postratamiento, con base en los criterios del Grupo de Oncología Cooperativa Veterinaria para Eventos Adversos (VCOG-CTCAE) (Cuadro 1) (Coffee *et al.*, 2020). Con estos datos se concluye que los perros con peso <10 kg tenían mayor riesgo de presentar trombocitopenia posterior al tratamiento con carboplatino.

Cuadro 1. VCOG - CTCAE: criterios del Grupo de Oncología Cooperativa Veterinaria para eventos adversos. LIN: límite inferior normal.

EVENTO ADVERSO	GRADO				
	1	2	3	4	5
Neutropenia	1.5 a < LIN	1.0 a 1.49	0.5 a 0.49	<0.5	Muerte
Trombocitopenia	100 a < LIN	50 a 99	25 a 49	<25	Muerte

Fuente: Modificado de Coffee *et al.*, 2020.

Secuestro por esplenomegalia

Las neoplasias malignas con esplenomegalia suelen ser el principal origen de trombocitopenia; sin embargo, estas mismas neoplasias pueden cursar con hemoabdomen y la trombocitopenia puede relacionarse tanto con incremento en su consumo como con secuestro, dada la esplenomegalia (Sherwood *et al.*, 2016).

Aumento en el consumo o utilización

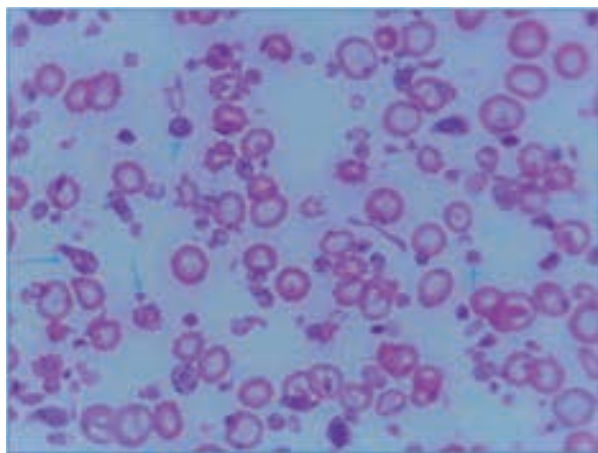
En la mayoría de los casos de pacientes oncológicos con este tipo de trombocitopenia, el aumento en el consumo de las plaquetas se ha relacionado con un estado de hipercoagulabilidad que predispone a los pacientes a desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID) (Bruchim, Aroch, Saragusty & Waner, 2008). Las neoplasias asociadas a CID se abordan más adelante, en los trastornos de la coagulación.

La trombocitopenia grave puede provocar hemorragia potencialmente mortal en el tracto gastrointestinal, en el espacio pulmonar o intracraneal; incluso los episodios hemorrágicos menores, como hemorragias gingivales recurrentes y epistaxis, pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes (Finlay *et al.*, 2017).

Trombocitosis

Las causas generales de trombocitosis en perros y gatos pueden clasificarse en fisiológica, reactiva y esencial. En los pacientes con cáncer la trombocitosis puede ser fisiológica o reactiva (Childress, 2012; Woolcock *et al.*, 2017) (Figura 2).

Figura 2. Trombocitosis. Las flechas señalan plaquetas de distintos tamaños y formas. Tinción Wright, 100x.



Fuente: Departamento de Patología MVZ UNAM.

En un estudio de 715 perros con trombocitosis, el diagnóstico de neoplasia se identificó en 315 de ellos (44%). Al evaluar todas las pruebas ($n = 1\ 254$), 699 (55.7%) se asociaron con un diagnóstico de neoplasia. Los resultados neoplásicos más comunes incluyeron carcinoma urotelial, con 247/699 pruebas (35.3%), linfoma 190/699 pruebas (27.2%), mastocitoma 38/699 pruebas (5.4%) y hemangiosarcoma 37/699 pruebas (5.3%). La trombocitosis en estas neoplasias se asoció a trombocitosis reactiva, secundaria a la respuesta inflamatoria en los pacientes. La neoplasia más frecuente fue el carcinoma, que asociado a trombocitosis está documentado en medicina humana. En estos casos la neoplasia produce factor estimulante de colonias granulocíticas-monocíticas (GM-CSF), así como IL-6 y trombopoyetina (TPO). En este estudio no hubo diferencia estadística entre la mediana del recuento de plaquetas en los diagnósticos de carcinoma, sarcoma o tumor de células redondas (Woolcock *et al.*, 2017).

La trombocitosis esencial o primaria está vinculada con la trombocitemia esencial, que es un desorden mieloproliferativo, caracterizado por trombocitosis

persistente, consecuencia de la reproducción de células pluripotenciales hematopoyéticas, que conduce a la expansión del compartimento megacariocítico en la médula ósea y a la producción excesiva y autónoma de plaquetas estructural y funcionalmente anormales. El diagnóstico es por exclusión, se debe descartar la trombocitosis reactiva, la cual rara vez tiene conteos plaquetarios por arriba de $1000 \times 10^9/L$ y cuando está presente no es persistente (Mizukoshi *et al.*, 2006).

Trombocitosis $>600 \times 10^9/L$ por más de un mes, hiperplasia megacariocítica, niveles normales de TPO y sin evidencia de displasia, deficiencia de hierro o inflamación subyacente son criterios que sugieren trombocitosis esencial (Douglas & Wardrop, 2010). Estos criterios se han tomado de medicina humana como complemento en el diagnóstico en medicina veterinaria.

La administración de vincristina se ha vinculado a trombocitosis en pacientes bajo tratamiento quimioterapéutico. Es probable que este fármaco participe en la megacariopoyesis, haciéndola más efectiva (Woolcock *et al.*, 2017; Douglas & Wardrop, 2010).

Trastornos en la coagulación

Los pacientes con cáncer pueden cursar estados tanto de hipocoagulabilidad como de hipercoagulabilidad. La primera puede suceder por disminución en el número de plaquetas secundaria o disminución en la producción, generalmente por mieloptisis relacionada a neoplasias hematopoyéticas (Tasca *et al.*, 2009).

La función plaquetaria puede aminorar comúnmente en pacientes con cáncer por paraproteinemia (mieloma múltiple, linfoma y leucemias del linaje de células B) (Accorsi *et al.*, 2005), ya que la hiperglobulinemia (principalmente por IgA e IgM) produce recubrimiento de las células, entre ellas las plaquetas, lo que evita la adhesión endotelial (Childress, 2012; Accorsi *et al.*, 2005).

La formación de trombos como parte de la hipercoagulabilidad se ha relacionado con la

alteración en el flujo sanguíneo, daño en el endotelio vascular e hipercoagulabilidad de la sangre (Triada de Virchow) (Childress, 2012). El flujo sanguíneo puede verse afectado por hiperviscosidad o compresión de vasos sanguíneos, produciendo daño endotelial. También el endotelio puede lesionarse directamente por la presencia de células neoplásicas, mismas que tienen la capacidad de producir citocinas inflamatorias (IL-1, TNF- α) y que desprenden micropartículas que contienen factor tisular en sus membranas, haciendo que las células endoteliales pierdan sus propiedades antitrombóticas, desencadenando así alteraciones protrombóticas (Bruchim *et al.*, 2008).

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una complicación grave en pacientes con distintas neoplasias. En ella, la generación de trombina es excesiva y no controlada; esta generación se produce, amplifica y expande sobre las superficies de las células endoteliales (Stokol, 2012). Las neoplasias que pueden favorecer CID son carcinoma de glándula mamaria, neoplasias mieloproliferativas, linfoma, adenocarcinoma pulmonar y hemangiosarcoma (Bruchim *et al.*, 2008).

En condiciones normales, las plaquetas activadas son la única fuente de fosfatidilserina, pero en CID, los monocitos expresan al factor tisular, las células neoplásicas y las células apoptóticas (Stokol, 2012), ocasionando un estado procoagulante.

Línea leucocitaria

Leucopenia

La causa más común de neutropenia en pacientes oncológicos es causada por la quimioterapia y la radioterapia; puede presentarse otro origen, como disminución en la producción (mieloptisis) o incremento en su consumo en procesos inflamatorios agudos o no controlados (Coffee *et al.*, 2020). La quimioterapia y el bajo peso corporal son factores de riesgo que favorecen a la neutropenia, esto se demostró en el mismo grupo de 101 perros tratados

con carboplatino durante tres a cuatro semanas para diferentes neoplasias malignas, 13 perros (13%) tenían pesos <10 kg: 8/13 (61%) presentó neutropenia, ocho (8%) pesaban entre 10-15 kg: 3/8 (38%) padecía neutropenia, y 80 perros (79%) con pesos ≥ 15 kg: 14/80 (17%) presentó neutropenia, todos grado 3 o 4 a los 14 y 21 días postratamiento, con base en los criterios del VCOG-CTCAE (Cuadro 1) (Coffee *et al.*, 2020). Concluyendo que perros con peso <10 kg tienen mayor probabilidad de padecer neutropenia posterior al tratamiento con este fármaco.

En 292 registros oncológicos de pacientes tratados con diferentes quimioterapéuticos como lomustina 46/292 (16%), carboplatino 58/292 (20%), vincristina 43/292 (15%), doxorubicina 54/292 (18%), ciclofosfamida 47/292 (16%), mitoxantrona 22/292 (8%) y vinblastina 22/292 (7%), se observó neutropenia en 63/292 (22%). La gravedad de la neutropenia incluyó grado 1 en 5/63 (8%), grado 2 en 37/63 (59%), grado 3 en 20/63 (32%) y grado 5 en 1/63 (1%) con base en el VCOG-CTCAE (Cuadro 1). Aunque no hubo diferencias estadísticas significativas al compararse la presencia de neutropenia y agentes quimioterapéuticos, se identificó que la responsable de la mayoría de los casos con neutropenia fue la lomustina, seguida del carboplatino (Dos Santos Cunha *et al.*, 2017).

Los factores de riesgo para que los perros desarrollen neutropenia tras la administración de quimioterapia incluyen el bajo peso corporal, como se mencionó anteriormente; no obstante, dado el mecanismo de acción de los quimioterapéuticos, prácticamente cualquier paciente que esté bajo estos esquemas podría desarrollarla (Tumielewicz *et al.*, 2019).

El tratamiento quimioterapéutico debe retrasarse si el recuento de neutrófilos es de $1.5\text{-}2.0 \times 10^9/\text{L}$. Una emergencia clínica en los pacientes neutropénicos con signos como hiporexia y letargo puede surgir con un valor de neutrófilos que se encuentre en el nadir

de neutropenia o próximo a él, principalmente cuando un fármaco quimioterapéutico fue administrado recientemente. El nadir de neutropenia se presenta alrededor de los siete a 10 días luego de la aplicación de la quimioterapia. No es común ver signos clínicos relacionados con la neutropenia, a menos que ésta sea $<1 \times 10^9/L$ (Tumielewicz *et al.*, 2019) (Gráfica 1). En este punto se puede favorecer el desarrollo de infecciones bacterianas oportunistas, especialmente si hay fiebre concurrente ($>39.2^\circ C$) (Tumielewicz *et al.*, 2019).

Los pacientes con infecciones bacterianas graves pueden presentar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o entrar en un estado de sepsis como resultado de la neutropenia (Tumielewicz *et al.*, 2019).

Gráfica 1. Grados de neutropenia con base en VCOG-CTCAE y nadir



Fuente: Tumielewicz *et al.*, 2019.

La leucopenia por neutropenia asociada a mieloptisis también puede ocurrir en los pacientes oncológicos. Esta alteración se observó en el estudio de los 210 perros con neoplasias hematopoyéticas, donde 68/210 (32%) eran neutropénicos, de los cuales 51/210 (24%) fueron diagnosticados con LLA: 40/51 (78%) presentaron neutropenia, a 33/210 (16%) se les diagnosticó con LMA: 21/33 (64%) presentaron neutropenia, 65/210 (31%) se encontraron con linfoma leucémico de alto grado

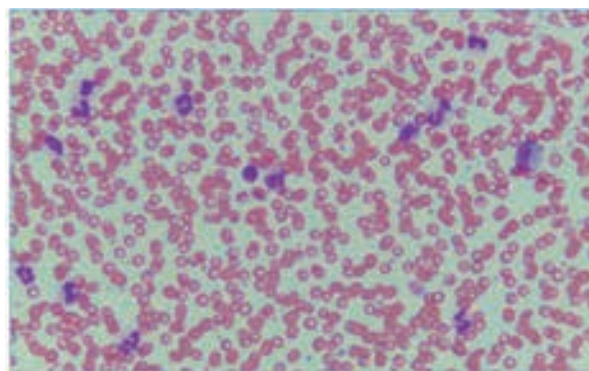
(estadio V): 7/65 (11%) presentaron neutropenia. En este estudio no se menciona la fase de la enfermedad (leucémica o aleucémica), sin embargo, con base en los criterios de exclusión se sugiere que se encontraban en etapa leucémica, donde las leucemias agudas –al ser de origen primario (médula ósea)– tienen mayor prevalencia de cursar con citopenias periféricas por mieloptisis, por efecto de las células neoplásicas sobre las líneas celulares normales. Debido a esto es que hubo diferencias estadísticamente significativas en los perros con leucemias agudas, leucemia linfocítica crónica y con linfoma leucémico de alto grado (estadio V) (Tasca *et al.*, 2009).

Leucocitosis

Los mecanismos de la leucocitosis neutrofílica mayormente desarrollados en los pacientes son inflamación, estrés y efecto de catecolaminas (Schultze, 2010) (Figura 3).

En algunas neoplasias se han observado leucocitosis extremas que se caracterizan por neutrofilia $>50 \times 10^9/L$ ($3.0-11.5 \times 10^9/L$), con desviación a la izquierda marcada (mielocitos o promielocitos) (Schultze, 2010).

Figura 3. Leucocitos, objetivo 40x, tinción Wright. Vista panorámica de frotis sanguíneo de paciente con inflamación



Fuente: Departamento de Patología FMVZ UNAM.

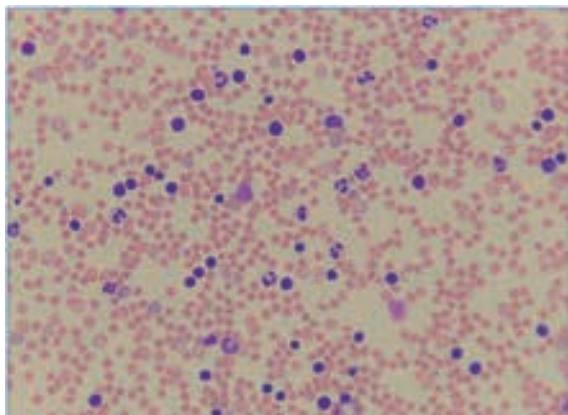
En un estudio de 182 perros con leucocitosis $\geq 35 \times 10^9/L$, las neoplasias mayormente identificadas

fueron carcinoma renal, hemangiosarcoma, linfoma, mastocitoma, leucemia linfocítica, carcinoma ovárico, mesotelioma, timoma, adenocarcinoma pulmonar, tumor de células de Leydig (Weltan, Leisewitz & Goddard, 2008). En pacientes con neoplasias, la leucocitosis extrema se atribuye a la producción ectópica del GM-CSF o del factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) por las células neoplásicas. El GM-CSF incentiva la proliferación de precursores hematopoyéticos para los linajes de neutrófilos, monocitos y eosinófilos, explicando la monocitosis y eosinofilia que también pueden acompañar estas reacciones extremas (Childress, 2012; Petterino *et al.*, 2011).

Otra causa de leucocitosis es la leucemia mielógena crónica (LMC), la cual es resultado de la transformación neoplásica de una célula progenitora. Esta enfermedad deriva de desorden mieloproliferativo, rara en los perros (Tarrant *et al.*, 2001), que a diferencia de la leucocitosis extrema, aquí se presenta desviación a la izquierda desordenada y con morfología atípica de granulocitos en la evaluación de la médula ósea (Childress, 2012; Tarrant *et al.*, 2001).

En ocasiones puede haber leucocitosis por linfocitosis, principalmente en pacientes con linfoma estadio V, leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia linfocítica crónica (CLL) (Zandvliet, 2016; Tomiyasu *et al.*, 2018; Bromberek *et al.*, 2016) (Figura 4).

Figura 4. Linfocitos en un perro con LLC. Wright 400x



Fuente: Departamento de Patología FMVZ UNAM.

Conclusión

Los cambios hematológicos en los pacientes con cáncer pueden estar relacionados de manera directa con la multiplicación de células neoplásicas o ser secundarios a síndromes paraneoplásicos, al tratamiento quimioterapéutico o al curso de la enfermedad. Conocer estos hallazgos ayudará a diagnosticarlos oportunamente, determinar el grado de respuesta hacia un tratamiento específico y el acercamiento certero hacia el pronóstico en cada paciente.

Referencias

- Accorsi, P., Passeri, C., Onofrillo, D. & Iacone, A. (2005). Hyperviscosity syndrome in hematological diseases and therapeutic apheresis. *The International journal of artificial organs*, 28(10), 1032-1038.
- Beurlet, S., Krief, P., Sansonetti, A., Briend-Marchal, A., Kiladjian, J. J., Padua, R. A., ... & Cassinat, B. (2011). Identification of JAK2 mutations in canine primary polycythemia. *Experimental hematology*, 39(5), 542-545.
- Blackwood, L., Murphy, S., Buracco, P., De Vos, J. P., De Fornel-Thibaud, P., Hirschberger, J., Kessler, M., Pastor, J., Ponce, F., Savary-Bataille, K. & Argyle, D. J. (2012). European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and comparative oncology*, 10(3), e1-e29.
- Bromberek, J. L., Rout, E. D., Agnew, M. R., Yoshimoto, J., Morley, P. S. & Avery, A. C. (2016). Breed distribution and clinical characteristics of B cell chronic lymphocytic leukemia in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(1), 215-222.
- Bruchim, Y., Aroch, I., Saragusty, J. & Waner, T. (2008). Disseminated intravascular coagulation. *Compendium*, 3(10), 1-16.

- Childress, M. O. (2012). Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(1), 123-155.
- Clermont, T., Leblanc, A. K., Adams, W. H., Leblanc, C. J. & Bartges, J. W. (2012). Radiotherapy-induced myelosuppression in dogs: 103 cases (2002-2006). *Veterinary and comparative oncology*, 10(1), 24-32.
- Coffee, C., Roush, J. K. & Higginbotham, M. L. (2020). Carboplatin-induced myelosuppression as related to body weight in dogs. *Veterinary and comparative oncology*, 18(4), 804-810.
- Comazzi, S., Gelain, M. E., Bonfanti, U. & Roccabianca, P. (2010). Acute megakaryoblastic leukemia in dogs: a report of three cases and review of the literature. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46(5), 327-335.
- Dos Santos Cunha, S. C., Silva, F. B. F., Corgozinho, K. B., Da Silva, K. G. C. & Ferreira, A. M. R. (2017). Adverse Effects of Chemotherapy in Dogs. *World*, 7(3), 74-82.
- Finlay, J., Wyatt, K. & Black, M. (2017). Evaluation of the risks of chemotherapy in dogs with thrombocytopenia. *Veterinary and comparative oncology*, 15(1), 151-162.
- Garden, O. A., Kidd, L., Mexas, A. M., Chang, Y. M., Jeffery, U., Blois, S. L., ... & Szladovits, B. (2019). ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(2), 313-334. doi: 10.1111/jvim.15441
- Hall, A. M., Vickers, M. A., McLeod, E. & Barker, R. N. (2005). Rh autoantigen presentation to helper T cells in chronic lymphocytic leukemia by malignant B cells. *Blood*, 105(5), 2007-2015.
- Harper, A. & Blackwood, L. (2017). Toxicity and response in cats with neoplasia treated with toceranib phosphate. *Journal of feline medicine and surgery*, 19(6), 619-623.
- Hergt, F., Mortier, F., Werres, C., Flatz, K. & von Bomhard, W. (2019). Renal nephroblastoma in a 17-month-old jack Russell terrier. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 55(5), e55503.
- Michael, A. E., Grimes, J. A., Volstad, N. J., Osekavage, K. E. & Koenig, A. (2019). Inappropriate secondary erythrocytosis in a dog with renal sarcoma. *Topics in companion animal medicine*, 36, 9-11.
- Miller, A. G., Morley, P. S., Rao, S., Avery, A. C., Lana, S. E. & Olver, C. S. (2009). Anemia is associated with decreased survival time in dogs with lymphoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 23(1), 116-122.
- Mizukoshi, T., Fujino, Y., Yasukawa, K., Matumoto, H., Matsumura, S., Nagasaki, T., ... & Shimoda, T. (2006). Essential thrombocythemia in a dog. *Journal of veterinary medical science*, 68(11), 1203-1206.
- Mullin, C. & Clifford, C. A. (2019). Histiocytic sarcoma and hemangiosarcoma update. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(5), 855-879.
- Petterino, C., Luzio, E., Baracchini, L., Ferrari, A. & Ratto, A. (2011). Paraneoplastic leukocytosis in a dog with a renal carcinoma. *Veterinary clinical pathology*, 40(1), 89-94.
- Sato, K., Hikasa, Y., Morita, T., Shimada, A., Ozaki, K. & Kagota, K. (2002). Secondary erythrocytosis associated with high plasma erythropoietin concentrations in a dog with cecal leiomyosarcoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(4), 486-490.

- Schultze, A. E. (2010). Interpretation of canine leukocyte responses. *Schalm's veterinary hematology* (pp. 321-334). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
- Sherwood, J. M., Haynes, A. M., Klocke, E., Higginbotham, M. L., Thomson, E. M., Weng, H. Y. & Towle Millard, H. A. (2016). Occurrence and clinicopathologic features of splenic neoplasia based on body weight: 325 Dogs (2003-2013). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52(4), 220-226.
- Stokol, T. (2012). Laboratory diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs and cats: the past, the present, and the future. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(1), 189-202.
- Tarrant, J. M., Stokol, T., Blue, J. T., McDonough, S. P. & Farrell, P. (2001). Diagnosis of chronic myelogenous leukemia in a dog using morphologic, cytochemical, and flow cytometric techniques. *Veterinary clinical pathology*, 30(1), 19-24.
- Tasca, S., Carli, E., Caldin, M., Menegazzo, L., Furlanello, T. & Gallego, L. S. (2009). Hematologic abnormalities and flow cytometric immunophenotyping results in dogs with hematopoietic neoplasia: 210 cases (2002-2006). *Veterinary clinical pathology*, 38(1), 2-12.
- Taylor, A., Finotello, R., Vilar-Saavedra, P., Couto, C. G., Benigni, L. & Lara-Garcia, A. (2019). Clinical characteristics and outcome of dogs with presumed primary renal lymphoma. *Journal of Small Animal Practice*, 60(11), 663-670.
- Tomiyasu, H., Doi, A., Chambers, J. K., Goto-Koshino, Y., Ohmi, A., Ohno, K. & Tsujimoto, H. (2018). Clinical and clinicopathological characteristics of acute lymphoblastic leukaemia in six cats. *Journal of Small Animal Practice*, 59(12), 742-746.
- Tumielewicz, K. L., Hudak, D., Kim, J., Hunley, D. W. & Murphy, L. A. (2019). Review of oncological emergencies in small animal patients. *Veterinary medicine and science*, 5(3), 271-296.
- Weiss, D. J. & Wardrop, K. J. (eds.). (2010). *Schalm's veterinary hematology*. John Wiley & Sons.
- Weltan, S. M., Leisewitz, A. L. & Goddard, A. (2008). A case-controlled retrospective study of the causes and implications of moderate to severe leukocytosis in dogs in South Africa. *Veterinary clinical pathology*, 37(2), 164-172.
- Woolcock, A. D., Keenan, A., Cheung, C., Christian, J. A. & Moore, G. E. (2017). Thrombocytosis in 715 Dogs (2011-2015). *Journal of veterinary internal medicine*, 31(6), 1691-1699.
- Yamauchi, A., Ohta, T., Okada, T., Mochizuki, M., Nishimura, R., Matsunaga, S., ... & Sasaki, N. (2004). Secondary erythrocytosis associated with schwannoma in a dog. *Journal of veterinary medical science*, 66(12), 1605-1608.
- Zandvliet, M. (2016). Canine lymphoma: a review. *Veterinary Quarterly*, 36(2), 76-104.