

LEUCEMIA LINFOSARCOMATOSA EN EL PERRO

Por los Doctores Roberto Mederos y Ezequiel Núñez Martínez,

Profesor Director de Clínica Médica y Profesor de Patología Médica de la Facultad de Veterinaria y Jefe de Laboratorio Clínico del Ministerio de Salud Pública y Jefe de Laboratorio Clínico de la Facultad de Medicina respectivamente

I N T R O D U C C I O N

UBICACION DEL PROCESO EN LA CLASIFICACION DE LOS LINFOMAS MALIGNOS. — CONCEPTO CITOLOGICO DE LA CELULA LINFOSARCOMATOSA

Los patólogos de nuestro tiempo buscan unificar la diversidad de cuadros anatomo-patológicos en grupos más definidos.

En las afecciones iniciadas y/o evolucionadas principalmente en el sistema linfático, aparentemente sería fácil la identificación celular del proceso, dada la simple estructura ganglionar.

Pero no debemos olvidar que si bien el ganglio y tejido linfóideo está normalmente formado por un estroma reticular y un parénquima lleno de células monomórficas linfocíticas, ambas estructuras tienen su origen en el mesénquima primitivo; por dicha razón podemos encontrar las más diversas alteraciones citológicas (desde ligeros matices hasta la multinucleada célula de Sternberg), en los procesos primitivos del tejido linfóideo.

La pluripotencialidad evolutiva del mesénquima primitivo ha hecho en realidad cada vez más complejo el diagnóstico diferencial, sobre todo, en los procesos proliferativos malignos del tejido linfóideo.

Con la denominación de "Linfoma Maligno", quedaría a primera vista resuelto el problema de la clasificación de los procesos primitivos del tejido linfóideo, pero en los hechos es sólo para la naturaleza evolutiva de la afección.

Citológicamente es posible dividir los Linfomas en dos grandes grupos:

1º) — Enfermedad de Hodgkin, con sus tres tipos de Jackson y Parker y su característico cuadro citológico tan bien detallado por Dorothy Reed en 1902.

2º) — Los procesos proliferativos de la serie linfocítica, tales como la Leucemia Linfoide (leucopénica y leucémica), Linfoma folicular gigante, Linfoma linfoblástico, Linfosarcoma, etc.

Estos dos grupos se diferencian netamente desde el punto de vista citológico. El primero se caracteriza principalmente por su polimorfismo celular, lo que ha motivado la denominación de Granuloma Maligno entre otras. Pero además tiene incluido dentro de ese polimorfismo el gigantismo celular. Mientras que el segundo grupo, presenta, como elemento llamativo el monomorfismo celular, sin gigantismo desde luego.

Según las publicaciones en Veterinaria de Wirth y Baumann (1933), Moretti (1939), Engelbrech-Holm (1942) y las de Medicina humana de Gall y Mallory (1942) que estudian más de seiscientos pacientes con Linfoma Maligno, subdividen en:

Linfoma Linfocítico, cuando la proliferación se hace a expensas de elementos maduros de la serie linfocítica.

Linfoma Linfoblástico, cuando la hiperplasia está compuesta por blastos reconocibles como de la serie linfocítica, cosa muy difícil por estar en la etapa blástica.

Linfoma Clasmátocítico, cuando la proliferación presenta el aspecto semejante a los monocitos de la sangre.

Linfoma Folicular Gigante; éste sub-grupo fué descripto por Brill, Baerh y Rosenthal en 1925, bien diferenciado sobre todo desde el punto de vista histológico. El Linfoma Folicular se considera un proceso maligno, que generalmente se inicia a edad madura y tiene una evolución de varios años.

Las alteraciones histológicas desde el comienzo de la afección, se hacen por borramiento de la estructura normal de los senos linfáticos, con invasión de la cápsula en las fases evolucionadas.

Citológicamente el proceso conserva los caracteres morfológicos normales de los elementos libres del parénquima ganglionar. Es decir, que en un extendido de la pulpa ganglionar, se reconocerán linfocitos maduros, pro-linfocitjos y linfoblastós, en proporción que varía de acuerdo a la faz evolutiva del proceso;

por lo tanto el diagnóstico se hace por estudio del corte de un ganglio.

Gall y Mallory, no incluyen en su clasificación la denominación "Linfosarcoma", considerando a esta afección como una variante de la Leucemia Linfoide.

No jerarquizan las diferencias citológicas que se encuentran en distintos procesos hiperplásticos del tejido linfoideo, es decir, no reconocen la célula linfosarcomatosa.

LEUCEMIA DE CELULAS LINFOSARCOMATOSAS

La enfermedad se origina generalmente en los ganglios linfáticos y prácticamente no ofrece lesión extra ganglionar (Sugarbaker y Craver). Este proceso puede iniciarse en cualquier parte del tejido linfoideo, pero tiene una predilección por el tejido linfoideo del tubo gastrointestinal.

Los trabajos de Wiseman e Isaacs, han proporcionado datos citológicos, que consideramos de gran importancia para el diagnóstico diferencial de la célula linfosarcomatosa con respecto a los tipos de células que se observan en las Leucemias Linfoideas (linfocito maduro, pro-linfocito y linfoblasto), o sea Linfocito Leucémico. Estos autores, utilizan la tinción con Azul Cresil seguida de la coloración de Wright para identificar la célula linfosarcomatosa en la sangre circulante.

Según esta técnica, la célula linfosarcomatosa posee características diferenciales sobre todo en lo que respecta al nucléolo. Este, generalmente está situado en forma excéntrica en el núcleo teniendo un refuerzo cromatínico a su alrededor, mientras en los linfocitos inmaduros o linfoblastos, en las mismas condiciones tintoriales, el nucléolo aparece como un "agujero" azul claro o zona en la estructura cromatínica, sin el refuerzo cromatínico perinucleolar.

La célula linfosarcomatosa, en los extendidos sanguíneos teñidos, varía de 7,5 por 9 micrones a 12 por 13,5 micrones. En los frotis teñidos el nucléolo es habitualmente de forma oval o semejante al huevo (más grueso en uno de los extremos).

El núcleo posee cromatina de estructura reticular gruesa y un tanto esponjosa, siendo el borde cromatínico del núcleo bastante definido, diferenciándose netamente de los monocitos.

El citoplasma es difuso, basófilo, sin granulaciones y fácilmente disgregable, presentándose los extendidos coloreados, sobre todo cuando son realizados con material extraído de pulpa ganglionar, como núcleos libres adheridos unos a los otros.

En nuestro anterior trabajo publicado en Anales de 1956, hacíamos resaltar las características diferenciales de la célula linfosarcomatosa desde el punto de vista citológico, nucléolo único (a veces múltiple) situado excéntricamente, "que sobresale como una zona redonda que toma casi el mismo color que el resto del núcleo (fig. Pág. 84). Además las células parecen estar todas en un mismo grado de madurez".

Citológicamente aparece el proceso constituido por células con características tan similares por su estructura cromatínica especialmente, que los extendidos coloreados toman un aspecto totalmente monomórfico. Casi todas las células son nucleoladas.

HISTORIA CLINICA

En la publicación anterior que hicimos en Anales de 1956, comunicamos varios casos clínicos estudiados en perros con profundas alteraciones del sistema linfático, que de acuerdo con los análisis efectuados especialmente de material de ganglio linfático y sangre periférica, lo individualizamos como Linfosarcomatosis tipo Kundrat.

En la Clínica Médica de la Facultad de Veterinaria hemos proseguido nuestras investigaciones en más o menos diez casos que se han presentado desde la publicación referenciada. En general todos ellos presentaron cuadros clínicos bastantes similares, siendo la característica principal de los mismos la hipertrofia ganglionar generalizada acompañada en la mayoría de ellos de hipertrofia del bazo y a veces del hígado. Los ganglios linfáticos se han presentado duros, móviles, sin adherencias, lo mismo que el bazo cuya hipertrofia está uniformemente extendida a todo el órgano. Las complicaciones oculares han sido frecuentes y la presencia de líquido ascítico que vimos en gran cantidad en uno de los casos de nuestra primera publicación, no lo pudimos apreciar en los nuevos enfermos.

El objeto de esta publicación es la descripción de un caso cuyas características clínicas y hematológicas no fueron similares a los precedentes y de ahí que consideremos importante su referencia.

Se trata de un canino macho, cinco años, color negro, raza Scotch-Terrier, que fuera traído desde Piriápolis (Maldonado) por un colega hasta nuestra clínica. Ante todo debemos manifestar que en relación a la raza el gran porcentaje de animales con Leucosis que hemos tenido pertenecen a la raza mencionada. Nuestra observación la hicimos en base a lo descripto por Liegeois

y otros distinguidos clínicos, que han encontrado el mayor porcentaje de animales con trastornos de la patología leucocitaria en el Scotch-Terrier.

Examen Semiológico.—

A la inspección general apreciamos un desarrollo esquelético normal, cierta depresión de sensorio, piel poco elástica con pelo opaco que se desprende fácilmente. La temperatura es normal y la frecuencia respiratoria está algo aumentada. El corazón está algo acelerado con cierta dextrocardia y un soplo presumiblemente funcional de la válvula tricúspide. El examen de las mucosas es significativo, sobre todo la conjuntiva que se presenta intensamente congestionada.

La visión es defectuosa, teniendo el ojo izquierdo una queratitis fascicular con edema de córnea difuso y el ojo derecho lesiones parciales de córnea con un pequeño hipohema de la cámara anterior visible en el ángulo interno del ojo, pero teniendo las otras partes claras, siendo visibles tanto el iris como el cristalino. Estas lesiones oculares son indudablemente un elemento de valor en los animales afectados de leucosis.

En general podríamos afirmar que cuando estamos en presencia de un cuadro leucémico o linfosarcomatoso, las lesiones oculares son muy frecuentes, siendo a veces precoces y otras veces sobreviniendo tardíamente pero que raramente faltan. Estas lesiones oculares son asimismo muy frecuentes en la leucosis y linfosarcomatosis del hombre.

El examen del sistema linfático fue similar al de los casos precedentes con la característica hipertrofia generalizada, estando los ganglios linfáticos duros, móviles, lisos y sin adherencias que nos permitieron reconocerlos fácilmente.

El examen del tórax ya lo mencionamos; a la palpación del abdomen encontramos cierta fluctuación, así como las ansas intestinales algo hipertróficas.

El animal presentó desde el comienzo una diarrea pertinaz, con deposiciones semilíquidas, de color amarillento a reacción ácida y con cierta flatulencia propia de las fermentaciones intestinales. Durante todo el curso de la enfermedad desde que el animal ingresó a la clínica hasta que murió, la diarrea se mantuvo incoercible a pesar de los tratamientos que efectuamos.

Si nos remitimos a las publicaciones de medicina humana, encontramos de que en ciertos casos de Leucemia y mismo de Linfomas Malignos los trastornos intestinales, sobre todo diarréi-

cos son frecuentes. Generalmente se atribuyen a la hipertrofia del sistema linfático —Placas de Peyer, Folículos cerrados, etc.—, formaciones linfoides del intestino que pueden modificar ya sea el peristaltismo como asimismo determinar un dismicrobismo intestinal, pudiendo provocar ora un exceso de fermentaciones o putrefacciones que determinen la diarrea.

La marcha del animal era dificultosa, con cierta ataxia, haciendo una pequeña flexión en el tren posterior en el que se apreciaba una pequeña parexia. En nuestro examen clínico tratamos de despistar estos elementos por la relación que pudiera tener con cierta comprensión medular debida a la hipertrofia de las formaciones linfáticas, que ejerciendo una comprensión, pudieran determinar al principio una irritación y al final un verdadero cuadro de parálisis flácida o espástica.

No encontramos nada anormal al examen de columna, ni sus posibles repercusiones nerviosas sobre la vejiga de la orina. El animal orinaba bien presentándose la orina con color y densidad normales.

Estos elementos asumen gran valor en la Leucemia humana, siendo muchas veces la paraplejia uno de los síntomas precoces que permiten despistar luego la enfermedad.

En Medicina Veterinaria, hemos encontrado en publicaciones de fuente alemana descripciones de trastornos de paraplejia en los bovinos provocada por la hipertrofia de las formaciones linfáticas medulares.

En nuestro caso clínico donde observamos lesiones oculares y trastornos intestinales de interés era fundamental tratar de descubrir la posible repercusión medular.

Al examen objetivo general apreciamos en la piel además de la deshidratación y caída del pelo un espesamiento del tegumento de tendencia esclerosante, así como una descamación epidérmica dándole un aspecto semejante al de la eczema seca. En observaciones sucesivas, esta esclerosis se hizo más evidente extendiéndose a gran parte del cuerpo, especialmente en la región del dorso y miembros posteriores. A los varios días notamos una pequeña secreción de tipo sebáceo, con formación de costras dándole un aspecto seborréico.

Pero lo que más llamó la atención, fue el cambio de pigmentación de los pelos que de una tonalidad negro intensa, variaron al marrón claro y en ciertas partes al tono grisáceo. Este cambio en la coloración nos llamó profundamente la atención y lo atribuimos a que pudiera deberse o fuera una de las complicaciones de la leucosis. Revisando bibliografías no encontramos publica-

ciones en Veterinaria relacionadas con este punto, pero sí, en trabajos de Medicina humana.

En la leucemia humana, y mismo en el linfoma maligno, son importantes las lesiones cutáneas. Hay mismo autores que consideran tan fundamentales estas lesiones que han tenido enfermos (con psoriasis y otras dermatosis) y eso les ha inducido a realizar exámenes hematológicos, donde han podido despistar una leucemia.

DIAGNOSTICO CITOLOGICO

Exámen hematológico.

Glóbulos rojos	4.720.000 por mm. ³
Dosific. de hemoglobina ...	82 %
Valor globular	0.87
Glóbulos blancos	34.300 por mm. ³

Clasificación leucocitaria.

Neutrófilos maduros	35 %
Células linfosarcomatosas ..	42 %
Linfocitos maduros	23 %

Serie roja: Discreta anisocitosis. Eritroblastos, 4 por cada 100 células blancas. Plaquetas abundantes, sin alteraciones morfológicas. Las células llamadas linfosarcomatosas, presentan cromatina tipo reticular, algo gruesa, uno o dos nucléolos y de mayor tamaño en general que los linfocitos.

ADENOGRAMA

El estudio citológico del material extraído por punción de ganglio, muestra frotis de gran riqueza celular, que tienen el aspecto morfológico ya descripto (monomorfismo exclusivo, en su mayoría nucleolada). Ver. Fig. N° 1 y 2.

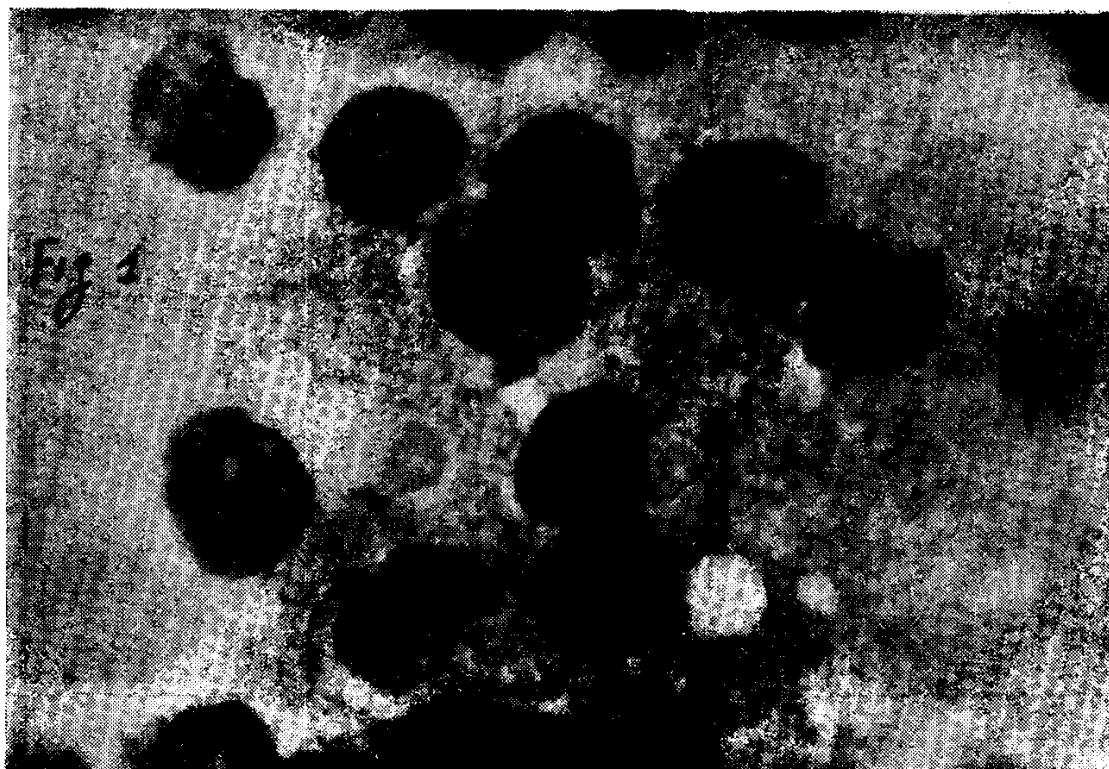
El proceso infiltra la médula ósea, la cual está prácticamente reemplazada, bazo e hígado (Ver Fig. 3), así como todo el tejido linfoideo, que además de la gran hipertrofia tiene una enorme hiperplasia.

Como en los casos publicados por nosotros en Anales de 1956, a pesar de lo avanzado del proceso, no presentan anemia: en aquéllos la médula ósea estaba poco invadida, pero en este caso no pasa lo mismo puesto que la médula está casi reemplazada por el proceso, en el material que estudiamos.

REPUBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Ya decíamos en aquella oportunidad cuando hablábamos del Caso N° 2, de la poca participación como proceso maligno en los órganos hemocitopoyéticos.

Este caso se comporta por otra parte como una verdadera Leucemia dado que ha invadido la sangre circulante por un lado y por otro ha invadido totalmente los órganos hemocitopoyéticos fundamentales (médula ósea, bazo, hígado y ganglio, etc.).



FIGS. N° 1 y 2. — Material extraído de Ganglio por punción (in vivo). Se observan células linfosarcomatosas exclusivamente, con las siguientes características Nucléolo desigual, a refuerzo cromatínico perinucleolar. Cromatina nuclear de igual densidad para todas las células, lo que da un aspecto monomórfico al preparado, muy característico en estos procesos.

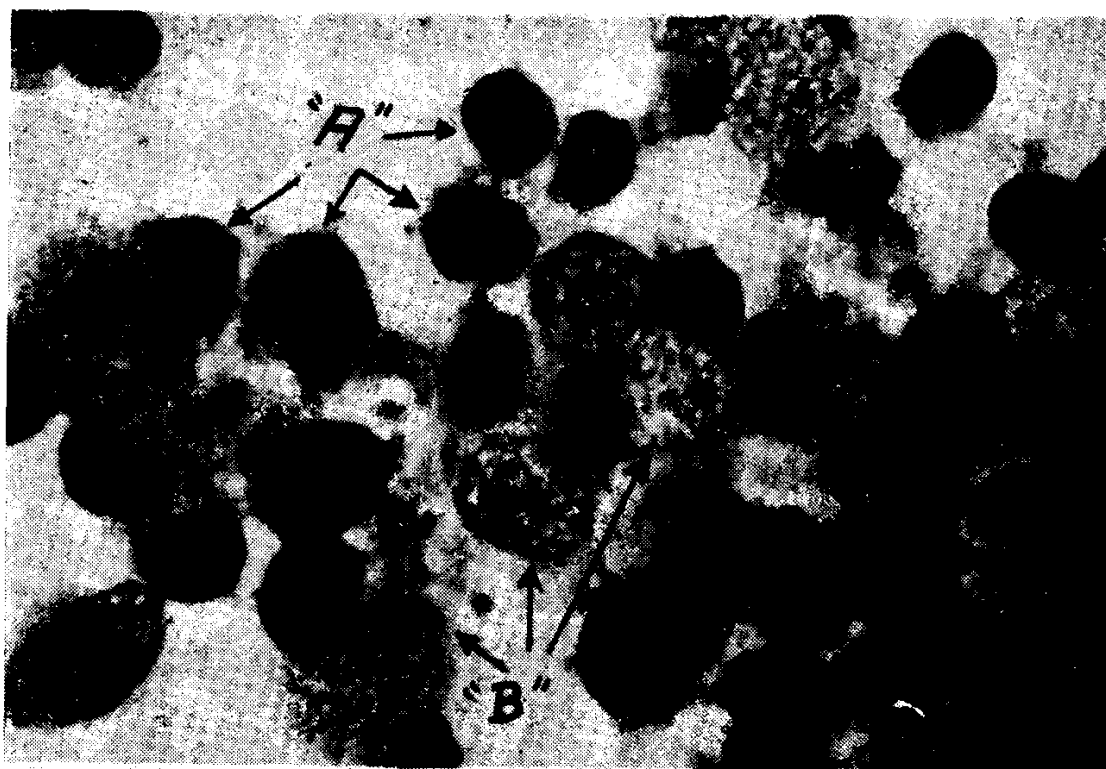


FIG. Nº 3. — Extensión citológica de concentrado de sangre periférica, el cual ha sido sometido a la tinción del Azul de Cresil y luego May Grunwald-Giemsa. Aquí se observa, especialmente, la neta diferencia entre los elementos linfocitos maduros, indicados por la letra "A", y los elementos linfosarcomatosos, indicados por la letra "B"; estos últimos presentan cromatina laxa, igual para todos los de la misma estirpe y nucléolo con refuerzo cromatínico. Mientras los linfocitos muestran cromatina compacta y sin nucléolo.



FIG. Nº 4. — Frotis de sangre periférica. Se observan tres células linfosarcomatosas (2 sanas y una rota) y un linfocito. Las células linfosarcomatosas presentan nucléolos.

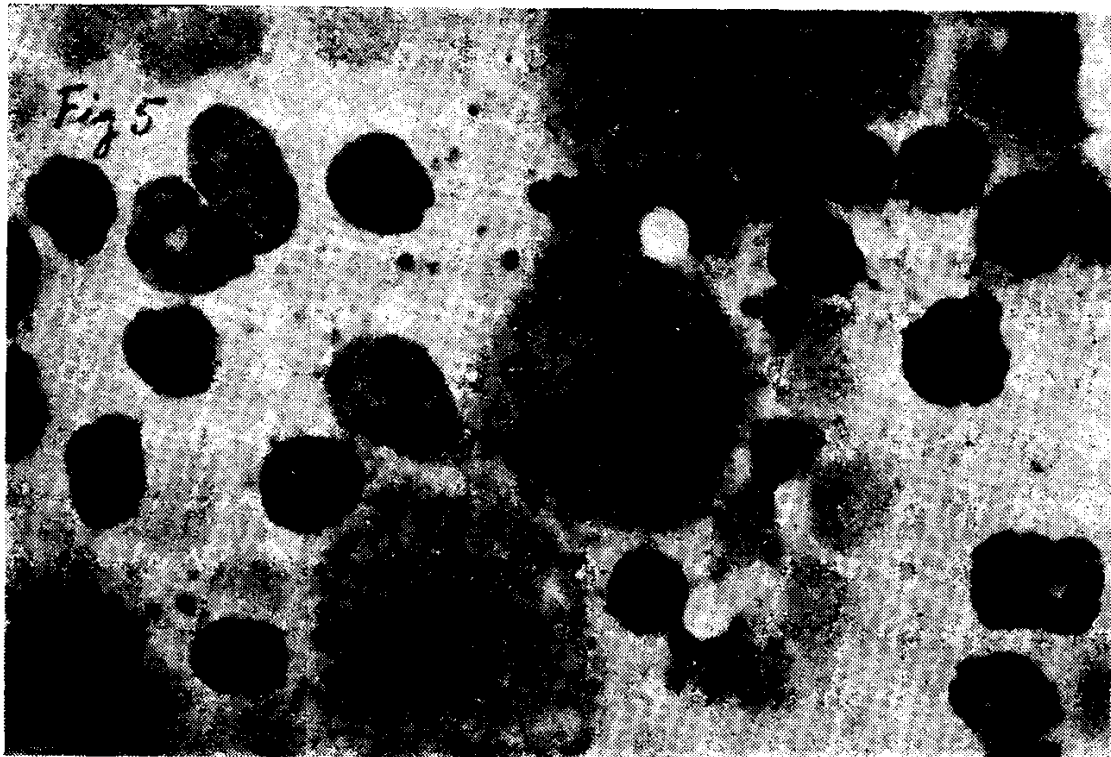


FIG. Nº 5. — Frotis de material extraído de Hígado (Post-Morten). Se observan células hepáticas y numerosas células mononucleares, en su casi totalidad linfosarcomatosas, lo que confirma la difusión del proceso.

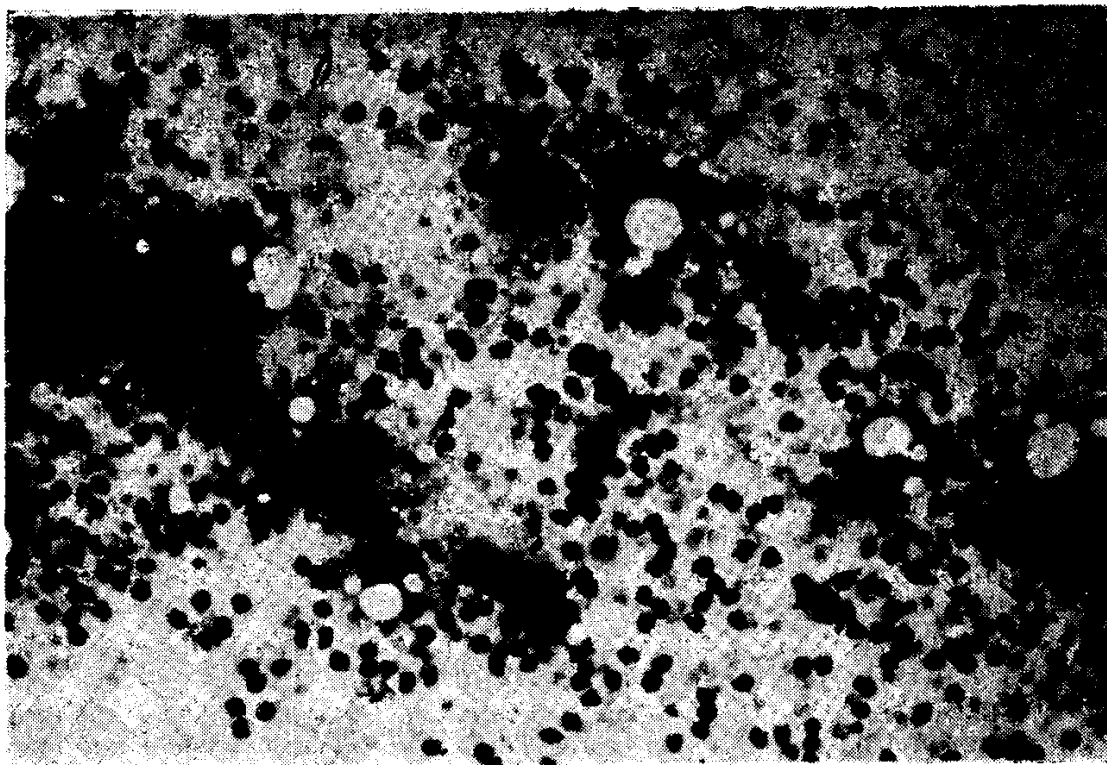


FIG. Nº 6. -- Vista topográfica del material de hígado.

RESUMEN

Ubicación del proceso en la Clasificación de los Linfomas Malignos. Análisis crítico de la célula linfosarcomatosa. Historia Clínica de un caso de Leucemia Linfosarcomatosa en el perro y diagnóstico citológico.

SUMMARY

Situation of the disease within the classification of malignant lymphomas. — Critical analysis of the lymphosarcomatous cell. — Clinical history of a case of lymphosarcomatous leukemia in a dog, and its diagnosis.

R E S U M E

—Place qui doit être attribuée à ce processus dans la classification des lymphomes malins.

—Analyse critique de la cellule lymphosarcomateuse.

—Histoire clinique d'un cas de leucémie lymphosarcomateuse chez le chien, et diagnostic cytologique.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1) BRILL, N. E., BAEHR, G. y ROSENTHAL, N. — "*Generalized Giant Lymph Felicle Hyperplasia of Lymphodes and Spleen*". — J.A.M.A. 84: 668, 1925.
- 2) FERRARI, M. y KASDORF, H. — "*Linfopatías tumorales*". — López y Etche-goyen, Editores. Buenos Aires, 1957.
- 3) GALL E. A. y MALLORY T. B. — "*Malignant Lymphoma; Clinico-pathology Surgery of 618 Cases*". — Amj. Path. 13, 381. 1942.
- 4) ISAAC R. — "*Lymphosarcoma Cell Leukemia*". — Ann. Int. Med. 11, 657, 1937.
- 5) JACKSON H. Jr. and PARKER F. Jr. — "*Hodgkin Disease. II. Patology New England*". — J. Med. 231. 35. 1944.
- 6) MEDEROS R. NUÑEZ E. y BELLO J. — "*Anales de la F. de Veterinaria*", Tomo VI. Nº 4. 1956.
- 7) REED D. M. — "*On the Pathological Changes in Hodgkin's Disease, etc.*". — Johns Hopkins Hesp. Rep. 10, 133. 1902.
- 8) RHOADS C. P. — "*Experimental and Clinical Therapeutic Studies On Lymphosarcoma*". — Ann. Int. Med. 29. 811. 1948.
- 9) SUGARBAKER E. D. y CRAVER L. F. — "*Lymphosarcoma, Stud of 196 Cases with Biopsy*". — J.A.M.A., 115; 17, 112. 1940.
- 10) WISEMAN B. K. — "*Lymphopoiesis, Lymphatic Hyperplasia and Lymphemia: Fundamental observations Concerning Pathologic Physiology and interrelations ships of Lymphatic Leukemia, Leukosarcoma and Lymphosarcoma*". — Ann. Int. Med. 9. 1.303. 1936.