

## Anemia hemolítica de precursores en un perro con Linfoma T hepatoesplénico e infiltración en médula ósea.

### **Introducción:**

La anemia hemolítica de precursores se caracteriza por una destrucción de células precursoras eritroides de forma inmunomediada. Se ha asociado a sarcomas histiocíticos y en algunos gatos infectados con FeLV.<sup>1</sup> Recientemente se ha descrito en un perro con un mastocitoma estadio IV y en un gato con un linfoma gastrointestinal.<sup>2,3</sup>

A continuación, se describen los hallazgos clinicopatológicos e inmunohistoquímicos del primer caso de un perro con anemia inmunomediada de precursores asociado a un linfoma de células T hepatoesplénico con infiltración en médula ósea.

### **Descripción del caso:**

Un cruzado de Husky siberiano macho castrado de 11 años (24,7 Kg), es remitido al Hospital Veterinario de Referencia de la Universidad Católica de Valencia por pérdida de peso progresiva, hiporexia e intolerancia al ejercicio.

En las investigaciones realizadas en su centro veterinario se identificó bicitopenia (anemia normocítica normocrómica no regenerativa del 28% y trombocitopenia de 82.000/UL); leve elevación de ALKP 158 U/L con una citología de aspirado hepático compatible con hiperplasia estromal fibrohistiocítica.

En la exploración física se detectaron mucosas pálidas, una baja condición corporal (3/9), linfadenopatía periférica generalizada y hepatoesplenomegalia a la palpación abdominal.

Las citologías de médula ósea revelaron hiperplasia megacariocítica y eritroide no efectivas con eritrodisplasia leve y aumento de la emperipolesis en los neutrófilos, junto con evidencias de eritrofagocitosis de precursores eritroides y numerosos policromatófilos diagnosticándose una anemia hemolítica de precursores. Aunque esta prueba reveló un componente inmunomediado tanto los resultados de la autoaglutinación como el test de Coombs fueron negativos.

Las citologías de los linfonodos poplíteos y preescapulares evidenciaron una linfadenitis (inflamación mixta neutrofílica y macrofágica) con atipias moderadas en los macrófagos que no pudo descartar por completo una proliferación neoplásica enmascarada por el proceso inflamatorio; junto con hiperplasia linfoide reactiva y evidencias de eritrofagocitosis.

Las citologías de hígado y de bazo realizadas en nuestro centro revelaron degeneración vacuolar no lipídica con marcada y probable inflamación neutrofílica leve; y un incremento en la hemofagocitosis compatible con un síndrome hemofagocítico junto con hematopoyesis extramedular, respectivamente.

Se empezó con un tratamiento de inmunosupresión (metilprednisolona a 40 mg/m<sup>2</sup> PO SID y ciclosporina a 5 mg/kg PO), tromboprolifaxis (clopidogrel a 2 mg/kg PO SID y enoxaparina a 0.8 mg/kg SC QID), Doxiciclina a 10 mg/kg PO SID durante 28 días y melatonina durante 3 semanas. Fueron necesarias diversas transfusiones de concentrado de eritrocitos tipo D.E.A 1 +.

A los 36 días el paciente desarrolló un empeoramiento clínico general. Debido a la complicación del cuadro clínico y al pronóstico reservado se optó por la eutanasia del paciente.

Se realizó estudio de anatomía patológica. En el bazo se observó una proliferación neoplásica de células redondas de tamaño medio-grande, núcleo redondo y de gran tamaño y 0-2 nucléolos prominentes; con escaso citoplasma y eosinófilo. La anisocitosis, anisocariosis, pleomorfismo y anaplasia fue moderada, con un índice mitótico bajo. En el hígado y médula ósea se observó un infiltrado neoplásico con características similares a las descritas en bazo. Los resultados de la inmunohistoquímica revelaron que los linfocitos neoplásicos tenían un inmunofenotipo CD79a-, CD34-, CD20-, CD3+, compatible con un linfoma linfoblástico T.

Con esto se diagnosticó de una eritrofagocitosis de precursores y por lo tanto de una anemia hemolítica de precursores junto con un síndrome hemofagocítico en médula ósea y en bazo secundario a un linfoma T hepatoesplénico.

### **Discusión:**

La anemia hemolítica de precursores se caracteriza como una enfermedad hematológica que implica principalmente la destrucción de células precursoras eritroides mediada por el sistema inmunitario.<sup>4</sup> En este caso, se produjo la presencia simultánea de células neoplásicas y la destrucción de células del linaje precursor eritroide por una patogénesis inmunológica. Este es el primer caso reportado de un perro con un linfoma T hepatoesplénico con infiltración en médula ósea y una anemia hemolítica de precursores.

Aunque el linfoma T hepatoesplénico se encuentra en bazo y en hígado, se sospecha que su origen sea el bazo y varias publicaciones han examinado su infiltración en otros órganos abdominales, linfonodos mesentéricos y en médula ósea. Las células neoplásicas en circulación o en linfonodos periféricos no son características de estos tumores.<sup>5</sup> En este caso, el paciente presentaba linfadenopatía periférica generalizada, pero la anatomía patológica no reveló la presencia del tumor.

La infiltración de la médula ósea por células neoplásicas podría resultar en una disminución de la eritropoyesis, sin embargo, en nuestro caso, las citologías de la médula ósea revelaron una hiperplasia eritroide junto con evidencia de eritrofagocitosis de precursores.<sup>6</sup> En nuestro caso, no se observaron células neoplásicas en las citologías, esto podría deberse a que la infiltración en médula ósea de este tumor es irregular, con algunas áreas gravemente infiltradas y otras menos, por lo que muchas veces se requiere de histopatología con inmunohistoquímica (CD3+).<sup>7,8</sup>

Existen dos estudios que evidencian la coexistencia de una anemia de precursores con una anemia hemolítica, es decir, dirigida a eritrocitos maduros. En ellos se observa esferocitosis en un 53 – 3% y resultados positivos a la prueba de Coombs en un 57 – 16%.<sup>9,10</sup> En el presente caso, una anemia hemolítica inmunomediada concurrente fue

menos probable, ya que no se observaron esferocitos, y la aglutinación y prueba de Coombs fueron negativas.

En este perro, sugerimos que la anemia hemolítica de precursores fue secundaria al linfoma T hepatoesplénico que infiltró la médula ósea. En contraste con la mayoría de los casos idiopáticos en los que casi un 77% de los perros responden bien a terapia inmunosupresora, con una mediana de supervivencia de 913 días, el paciente del presente caso tuvo una mala respuesta.<sup>9</sup> Se sospechó que fue debido al comportamiento biológico agresivo de este tumor ya que 6/7 perros en un estudio murieron antes del mes por lo que la terapia inmunosupresora no habría tenido tiempo de actuación.<sup>11</sup> Otra hipótesis es que los precursores estuvieran siendo fagocitados por células linfoides neoplásicas en lugar de histiocitos o macrófagos como es típico en la anemia hemolítica de precursores.

Hasta el momento, la fagocitosis de precursores eritroides junto con la presencia de un linfoma T hepatoesplénico no se ha informado previamente. No obstante, se requieren más estudios clínicos y más datos para aclarar un vínculo causal entre la anemia hemolítica de precursores y el linfoma T hepatoesplénico.

#### **Bibliografía:**

1. Villiers E, Ristic J. BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology. Third edition. Woodrow House, 1 Telford Way, Waterwells Business Park, Quedgeley. British Small Animal Veterinary Association. 65-68.
2. Akiyoshi M, Hisasue M, Neo S et al. Precursor-targeted immune-mediated anemia in a dog with a stage IV mast cell tumor and bone marrow infiltration. *Vet Clin Pathol*. 2021; 50:151-157.
3. Akiyoshi M, Hisasue M, Neo S et al. Presumptive precursor-targeted immune-mediated anemia concurrent with gastrointestinal lymphoma in a cat. *J Vet Med Sci*. 2021; 82: 1570-1576.
4. Lucidi C, Rezende C, Jutkowitz L et al. Histologic and cytologic bone marrow findings in dogs with suspected precursor-targeted immune-mediated anemia

- and associated phagocytosis of erythroid precursors. *Vet Clin Pathol*. 2017; 46: 401-415.
5. Keller SM, Vernau W, Hodges J et al. Hepatosplenic and hepatocytotropic T-cell lymphoma: two distinct types of T-cell lymphoma in dogs. *Vet Clin Pathol*. 2013; 50: 281-290.
  6. Grimes CN, Fry MM. Nonregenerative anemia: mechanisms of decreased or ineffective erythropoiesis. *Vet Pathol* 2015; 52:298–311.
  7. Meuten DJ. Tumors in Domestic Animals. Fifth edition. 1606 Golden Aspen Drive, Suites 103 and 104, Ames, Iowa 50010, USA. John Wiley and Sons, Inc. 279-280.
  8. Cienava EA, Barnhart KF, Brown R et al. Morphologic, immunohistochemical, and molecular characterization of hepatosplenic T-cell lymphoma in a dog. *Vet Clin Pathol*. 2004; 33: 105-110.
  9. Assenmacher TD, Jutkowitz LA, Kpenigshof AM et al. Clinical features of precursor-targeted immune-mediated anemia in dogs: 66 cases (2004–2013). *J Am Vet Med Assoc*. 2019; 255: 366-376.
  10. Stokol T, Blue JT, French TW. Idiopathic pure red cell aplasia and nonregenerative immune-mediated anemia in dogs: 43 cases (1988–1999). *J Am Vet Med Assoc*. 2000; 216:1429–1436.
  11. Dank G, Rassnick KM, Kristal O et al. Clinical characteristics, treatment and outcome of dogs with presumed primary hepatic lymphoma: 18 cases (1992-2008). *J Am Vet Med Assoc* 239; 966-971.