

¿LEUCEMIA MONOCÍTICA AGUDA? ¿LEUCEMIA MIELOIDE CON MADURACIÓN? REPORTE DE UN CASO CLÍNICO.

¿ACUTE MYELOID LEUKEMIA? ¿MYELOID LEUKEMIA WITH SIGNS OF MATURITY?. A CASE REPORT.

¹María Soledad González D. MV Esp., ¹María Adelaida Mejía Durango Est MV., ¹Natalia Uribe Corrales Est MV.

Recibido el 31 de julio de 2009 y aceptado el 20 de noviembre de 2009

Resumen

Los trastornos mieloproliferativos (TMP) son un grupo de desordenes de la médula ósea caracterizados por citopenia y falta de maduración y producción en una, dos, o las tres líneas celulares hematopoyéticas. Este caso clínico se trata de un canino de raza springer spaniel, de 8 años de edad, entero, con plan de vacunación y desparasitación vigentes, que había presentado desde el mes de enero de 2009 crisis febriles e hiporexia, previamente diagnosticado presuntamente con Ehrlichia canis y tratado con doxiciclina durante 21 días, fue llevado al Centro de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES, porque presentó decaimiento, fiebre e hiporexia; durante todo el tratamiento se le realizaron hemogramas seriados, química sanguínea, serología por ELISA para Ehrlichia canis cuyo resultado fue negativo y frotis sanguíneos para determinar presencia de hemoparásitos, cuyo resultado fue negativo; después de una evaluación de los hemogramas seriados se sugirió un aspirado de médula ósea por sospecha de un síndrome mielodisplásico. Con aprobación de los propietarios se le realiza el aspirado de médula ósea y biopsia ósea que arrojó un resultado de una leucemia monocítica aguda o mieloide con maduración. El paciente falleció. El objetivo de éste manuscrito es documentar este caso por su importancia clínica y escasa presentación.

Palabras clave

Leucemia aguda, leucemia crónica, trastornos mieloproliferativos.

Summary

Myelodysplastic syndromes (MDSs) are a heterogeneous group of bone marrow disorders that are characterized by cytopenias and faulty of maturation and production in one, two, or all three hematopoietic cell lines, this clinic case was a canine, male eight years old, springer spaniel breed, with full force vaccination, which had been having fever episodes and hyporexia, and previously diagnosed and treated for Erlichia canis with doxiciclin for 21 days and which was submitted to the Centro de Veterinaria y Zootecnia of CES University (Medellin, Colombia), because presented decay, fever and hyporexic; during the treatment of the veterinary centre serial hemograms, coprologic, blood chemistry and serology by ELISA for Erlichia canis (whose outcome was negative) were performed, after an evaluation of serial hemograms was suggested a bone marrow aspirate on suspicion of a myelodysplastic syndrome. With approval of the owners the medullar aspired and bone biopsy were taken and it resulted in acute monocytic leukemia or myeloid with signs of maturation. The patient died. The objective of this manuscript is documenting this case for its clinical importance and rare presentation.

Key words

Acute monocytic leukemia, chronic leukaemia, myelodysplastic syndromes.

¹ Grupo de investigación INCA-CES Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad CES. Medellín, Colombia.

E-mail: mgonzalez@ces.edu.co

Introducción

Las leucemias se pueden clasificar como crónicas o agudas, con base en el tiempo de evolución de la enfermedad, de acuerdo a la célula originaria y al grado de diferenciación celular, si la proliferación es de células maduras y microscópicamente típicas el desorden se clasifica como crónico, y si la proliferación es de células inmaduras con una pobre diferenciación, el desorden se clasifica como agudo ⁽¹⁵⁾.

Los trastornos mieloproliferativos (TMP) son un grupo de desordenes de la médula ósea caracterizado por citopenia y falta de maduración y producción en una, dos, o las tres líneas celulares hematopoyéticas, estos desordenes incluyen en el canino la leucemia mieloides aguda y crónica, leucemia mielomonocítica aguda y crónica, leucemia linfocítica aguda y crónica, leucemia monocítica, leucemia aguda indiferenciada y síndrome mielodisplásico. Otros desordenes proliferativos de los monocitos y macrófagos en la médula ósea incluyen histiocitosis maligna y síndrome hemofagocítico ^(9,11, 15, 18).

Éstos trastornos pueden ser primarios o secundarios. Los primarios resultan probablemente de alteraciones genéticas en las células madres hematopoyéticas que confieren una ventaja de crecimiento y permiten la hematopoyesis clonal. En los caninos los trastornos secundarios han sido asociados con linfoma maligno, mielofibrosis, trombocitopenia inmunomediada, anemia hemolítica inmunomediada, mieloma múltiple, radiación y administración de medicamentos ^(8,19).

Los síntomas son causados por la invasión de la médula ósea normal, que va siendo reemplazada poco a poco por células leucémicas, lo que conlleva a un descenso de glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos normales ⁽⁸⁾. Éstos trastornos son considerados como enfermedades poco frecuentes en los animales de compañía cuya incidencia en los caninos esta reportada en 4.1/100.000 con un pico de incidencia a los 12 años de edad ⁽⁶⁾.

La leucemia monocítica aguda representa el 1.0% del total de las clases de leucemia existentes y se caracteriza por letargia, inapetencia, hepatomegalia, esplenomegalia, pérdida de peso progresiva y signos neurológicos, dentro de los hallazgos sanguíneos se encuentra la leucopenia, anemia normocítica normocromica no regenerativa, trombocitopenia y células neoplásicas circulantes ^(4, 6, 10,12). El diagnóstico

definitivo se realiza cuando los monoblastos y los mieloblastos juntos constituyen más del 30% de todas las células de la médula ósea ^(9,11).

La leucemia monocítica crónica, es un trastorno mieloproliferativo que se caracteriza por el crecimiento neoplásico de células principalmente mieloides en la médula ósea con aumento extremo de ellas en la sangre periférica. Ésta enfermedad presenta dos fases: la crónica y la crisis blástica. La fase crónica inicial responde bien al tratamiento, por lo común puede restaurarse un estado muy semejante a lo normal y mantenerse durante meses o años. Sin embargo, el 75% de los casos progresa finalmente en una transformación gradual hacia una crisis blástica, la cual es clínica y hematológicamente indistinguible de la leucemia mieloblástica aguda ⁽⁵⁾.

Debido a la inespecificidad de los signos de la leucemia, su diagnóstico se basa principalmente en exámenes de sangre periférica y citología de la médula ósea, la clasificación de los diferentes tipos de leucemia al igual que su curso se realiza a partir de inmunotipificación, inmunohistoquímica y citoquímica. La citología de médula ósea ha demostrado ser una ayuda diagnostica excelente no solo para obtener información de desordenes hematológicos sino también para enfermedades neoplásicas e infecciosas.

El examen de la médula ósea ayuda a determinar el diagnóstico y pronostico de la enfermedad como en la intervención terapéutica y su monitoreo. El aspirado es ideal para evaluar la morfología celular y para identificar células individuales, cambios displásicos, maduración celular y agentes etiológicos. Sin embargo, la biopsia de médula ósea es preferida para la evaluación de la celularidad ósea y es indicado cuando aspiraciones repetidas han sido poco exitosas o cuando se sospecha de hipocelularidad ósea, mielofibrosis o neoplasia oculta ^(3, 7, 10, 13).

Este artículo tiene como finalidad ofrecer a los veterinarios cuya especialidad es la práctica clínica en pequeños especies, un acercamiento al diagnóstico de la leucemia mieloides canina, debido a su importancia clínica y presentación poco común ya que presenta una signología inespecifica que impide establecer claramente el tipo de patología y su curso; por ende con escasa información en nuestro medio lo cual constituye uno de los mayores obstáculos para su diagnóstico, al igual que el desconocimiento de nuevas alternativas diagnosticas disponibles.

Evaluación del paciente

Anamnesis.

Ingresa al Centro de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES un perro de raza de springer spaniel, de 8 años de edad, de 20kg de peso, entero, con plan de vacunación y desparasitación vigentes, que había venido presentando desde el mes de enero de 2009 crisis febriles e hiporexia, con un diagnóstico de Ehrlichia canis y que fue tratado con 2 tabletas de Ronaxán[®], 100 diarias durante 21 días.

Tabla 1. Parámetros hematológicos.

Parámetro	Unidades	Valor	Valor	Valor	Valor referencia*
		18/05/2009	21/05/2009	09/06/2009	
Serie roja					
Eritrocitos	mill/ul	5.19	5,93	5,3	5.5-8.5
Hematocrito	%	30.92	34,88	31,83	37-55
Hemoglobina	g/dl	10.6	11,4	10,9	12,8-18,0
V.C.M	fl	60	59	60	60-77
C.H.C.M	g/dl	36.1	34,1	36	32-37
Anisocitosis	- a +++	+	++	+	Escaso
Hipocromía	- a +++	+	++	-	Negativo
Plaquetas	X 10 ³ /ul	27	60	41	200-500
Proteínas P.	g/lt	62	58	70	55 – 75
Serie blanca					
Leucocitos	mil/ul	5.500	6.300	1300	8.000 14.000
Eosinófilos	%	0	1	0	1,0 -10,0
Eosinófilos	/ul	0	63	0	100 – 1500
Neutrófilos	%	80	74	70	55 – 75
Neutrófilos	/ul	4400	4662	910	3300 -10000
Bandas	%	0	4	0	0 – 4
Bandas	/ul	0	252	0	0 – 300
Linfocitos	%	20	19	30	12,0-30,0
Linfocitos	/ul	1100	1197	390	1000 – 4500
Monocitos	%	0	2	0	1 - 7%
Monocitos	/ul	0	126	0	100 – 700

Hallazgos al examen físico.

Paciente con 20 kg de peso, decaído, con una condición corporal adecuada calificada en 3 de 5, una frecuencia cardiaca de 130 por min, frecuencia respiratoria de 30 por min., con mucosa oral rosada seca, tiempo de llenado capilar de 2 segundos y una temperatura corporal de 41°C.

Tabla 2. Química sanguínea.

Parámetro	Unidades	Valor 18/05/09	Valor Referencia*
Creatinina	Mg/dl	0,8	0,5 - 1,5
ALT	U/l	26	21 - 102
FA	U/l	121	10 - 73
BUN	Mg/dl	11	10 - 28
Bilirrubina total	Mg/dl	0,4	0,1-0,5
Bilirrubina directa	Mg/dl	0,1	0,06-0,1

* Valor de referencia en el laboratorio veterinario del instituto de medicina Tropical (ICMT) ,de la Universidad CES.

Tabla 3. Microaglutinación leptospira.

Icterohaemorrhagiae	Grippotyphosa	Pomona	Canicola	Hardjo	Ballum	Australis
-	25	-	-	-	-	-

Ayudas diagnósticas.

Se realizaron muestras de sangre para hemograma completo, química sanguínea, serología para *Ehrlichia canis*, extendido en busca de hemoparásitos (ver tablas 1 y 2), 4 días después se realizaron serologías para varios serovares de leptospira y citoquímicos de orina ya que presentaba micción muy concentrada y de aspecto turbio (ver tablas 3 y 4). Como el paciente recayó en varias ocasiones, se realizaron hemogramas de control y citoquímicos (ver tablas 1 y 4), finalmente se recomendó hacer aspirado de médula ósea para determinar si existía alguna mielodisplasia.

Tabla 4. Exámenes de orina.

Examen físico	Valor 21/05/09	Valor 9/06/09	Examen químico	Valor 21/05/09	Valor 09/06/09
Aspecto	Turbio	Turbio	Proteína	++++(1000mg/dl)	++++(1000mg/dl)
Color	Amarillo oscuro	Amarillo	Glucosa	Normal	+ (100)mg/dl
Olor	-	-	C. Cetónicos	Negativo	Negativo
Densidad	>1,060	> 1.040	Bilirrubina	++ (2) mg/dl	Negativo
Ph	6,5	7.0	Urobilinogeno	Normal	Normal
			Nitritos	Negativo	Negativo
			Sangre	+ (0.06)mg/dl	++ (0.2)mg/dl
			Leucocitos	Negativo	Negativo
Examen microscópico					
Parámetro			Parámetro		
Sedimento	Abundante	Moderado	Epiteliales	-	-
Leucocitos	<1 x campo	<1 x campo	Céreos	-	-
Eritrocitos	17 x campo	30 – 32 x campo	Granuloso	-	-
Bacterias	+	+	Hemáticos	-	-
Moco	++	++	Cristales	-	-
Células epiteliales	3 – 4 x campo	-	Oxalato de calcio	-	-
Escamosas	2 X campo	-	Carbonatos	-	-
Caudadas	-	-	Acido úrico	-	-
Transición	2 X campo	-	Urato amorfo	-	-
Renales	-	-	Fosfato amorfo	-	-
Cilindros	-	-	Fosfato triple	-	-
Hialinos	10 X campo	14 X campo	Mixto	-	-

Enfoque del tratamiento.

El paciente es dejado en hospitalización con una terapia de dipirona 28mg/kg cada 12 horas, hemolitán®, 1 gota/kg cada 12 horas y meloxicam 0.01mg/kg cada 24 horas, igualmente se debió evaluar la temperatura cada 3 horas (ver tabla 5). Debido a la respuesta mostrada por el paciente al tratamiento instaurado es dado de alta.

Tabla 5. Medicamentos aplicados, dosis y frecuencia.

Medicamento	Dosis	Vía de aplicación	Frecuencia
Dipirona	28 mg/kg	IV	C/12 horas
Hemolitan®	1 gota/kg	PO	C/12 horas
Meloxicam	0.01mg/kg	IV	C/24 horas
Ranitidina	2 mg/kg	SC	C/12 horas
Ampicilina	500 mg	PO	C/6 horas
Clavamox®	250 mg	PO	C/12 horas
Sucralfato®	I gr	PO	C/8 horas

Cuatro días después el paciente es reingresado al Centro de Veterinaria y Zootecnia, porque repitió los episodios febriles y presentó temblores, la trufa seca y rinorrea, se le tomaron muestras sanguíneas para realizar estudios de hemograma completo, bilirrubina total y directa, citoquímico de orina y prueba de leptospira, el paciente se deja nuevamente hospitalizado y se instaura tratamiento con ampicilina, ranitidina, clavamox®, Sucralfato y hemolitán® (ver tabla 5).

Debido a que el paciente muestra una adecuada respuesta al tratamiento instaurado es dado de alta nuevamente con el compromiso que debía regresar en 15 días para realizar otro hemograma completo y citoquímico de orina para realizar seguimiento.

Todos los resultados de laboratorio arrojaron un hematocrito y una hemoglobina bajos con escasa anisocitosis e hipocromía, igualmente mostraron una trombocitopenia marcada (ver tabla 1), la serie blanca mostró una leucopenia severa (ver tabla 1), la urea, creatinina y ALT se encontraron en los parámetros normales, y un incremento en la fosfatasa alcalina (ver tabla 2), la serología de *Ehrlichia* fue negativa y en el extendido de sangre no se observaron hemoparásitos.

Los resultados del citoquímico se pueden ver en la tabla 4, en cuanto a la bilirrubina total y directa se encuentra que están en los rangos normales

establecidos (ver tabla 2) y en cuanto al resultado de leptospira sale con titulación de 25 para *L. grippityphosa* considerado negativo.

Debido a todos estos resultados y a que el paciente presentó episodios de epistaxis y lesiones en la trufa se formuló con quercetol, levamisol y continuó con el hemolitán® para programarlo para realizar un aspirado medular, debido a que se sospechaba de un síndrome mielodisplásico.

Al paciente no se le pudo realizar el aspirado medular debido que cuando se introdujo la cánula esta se contaminó con sangre y la médula ósea no paró de sangrar. Se procedió a realizar una biopsia de médula ósea en la cresta del ilion de donde se obtuvieron dos fragmentos óseos con buena cantidad de médula ósea.

Luego de la intervención quirúrgica, al paciente se le suministro 250 ml de plasma rico en plaquetas y presentó un edema facial para lo cual se le aplicó un antihistamínico con el fin de evitar una posible reacción anafiláctica al plasma, el paciente es dejado en observación.

Luego de la biopsia medular el paciente continuó presentando crisis febriles y decaimiento y permaneció en estas condiciones hasta que presentó episodios convulsivos para lo cual se le administro 10 mg de diazepam, solución salina y dextrosa y finalmente el paciente fallece.

Resultados de aspirado medular

En los resultados dados por patología se diagnóstica leucemia monocítica aguda o leucemia mieloide con maduración. El reporte de patología señala que la médula ósea muestra una población celular monomórfica con núcleo redondeado, algunas muestran indentación nuclear, cromatina densa con hasta tres nucléolos, citoplasma un poco basófilo y en algunas células se ven pequeñas vacuolas. Se observaron células predominantemente promielocíticas o promonocíticas. Sin embargo, por histopatología se hizo difícil diferenciarlas y el patólogo sugirió realizar inmunohistoquímica del aspirado medular, esto no se pudo realizar por las dificultades al tomar el aspirado.

Discusión

Se presenta un caso de un canino de 8 años, quien ingresa al Centro de Veterinario y Zootecnia con trombocitopenia, crisis febriles y diagnóstico presuntiva de *Ehrlichia*, el paciente al igual que otros casos reportados en la literatura presento alteración en las tres líneas celulares, con disminución progresiva en el conteo de células en sangre periférica en los diferentes hemogramas seriados realizados. Los TMP pueden afectar todas las líneas celulares sanguíneas, estos llevan a alteraciones en la producción y maduración de las células ⁽¹¹⁾.

Sin embargo los desordenes en las líneas celulares sanguíneas no solo han sido atribuidos a trastornos proliferativos sino que hay múltiples factores y entidades que pueden llevar a estas alteraciones, tales como la Ehrlichiosis, linfoma maligno, aplasia o hipoplasia de médula ósea, factores genéticos, mielofibrosis, anemias y trombocitopenias inmunomediadas, mielomas múltiples, radiaciones ionizantes, y algunos medicamentos ^(4, 8).

La presentación clínica de las leucemias es muy similar dentro de todas las clasificaciones y tipos encontrados en la literatura. Estos signos y síntomas se relacionan con la supresión de la hematopoyesis normal, encontrando en la mayoría de los pacientes palidez, fatiga y debilidad por la anemia ^(3, 14). Algunas manifestaciones de la trombocitopenia como la presencia de hemorragias, equimosis y hemorragias petequiales son igualmente observadas durante esta patología ⁽⁵⁾. El paciente presento esta sintomatología

especialmente en la mucosa oral y en la parte ventral del abdomen, al igual que un cuadro febril y una mala respuesta al tratamiento, manifestaciones que también están reportadas en la literatura ^(3, 5, 17).

La Ehrlichiosis crónica es una entidad que debe ser considerada como diagnóstico diferencial en pacientes con alteración en las líneas celulares. Igualmente esta enfermedad comparte signos inespecíficos con la leucemia, tales como anorexia, letargia, pérdida de peso progresiva, linfadenopatía, esplenomegalia y pancitopenia ⁽⁴⁾. El paciente ingreso al centro veterinario con diagnóstico presuntivo de *Ehrlichia* debido a la trombocitopenia y las crisis febriles y durante el proceso llevado en el centro se le realizaron exámenes seriados que descartaron la Ehrlichiosis como diagnóstico final.

La leucemia monocítica aguda se diagnostica de forma definitiva a partir de la citología de médula ósea, en la cual se puede encontrar que los mieloblastos y monoblastos juntos constituyen más del 30% de todas las células nucleadas de la médula ósea y los granulocitos y monocitos comprometen más del 20% de todas las células nucleadas ^(2, 9, 11). En los exámenes de sangre periférica se encuentran blastos, anemia normocítica normocrómica en la mayoría de los casos, neutropenia y trombocitopenia, lo cual ayuda a orientar el diagnóstico.

Al paciente se le realizó una biopsia de médula ósea debido principalmente a que al momento en que se realizo el aspirado de médula solo se obtuvo contenido sanguinolento. En la biopsia se observaron células predominantemente promielocíticas o promonocíticas. Sin embargo por histopatología se hizo difícil hacer la diferencia entre ellas ya que la diferenciación es más factible en el aspirado de médula ósea y coloración especial por histoquímica ⁽¹⁰⁾.

La transfusión rica en plaquetas es indicada en el manejo de la trombocitopenia con potencial riesgo de hemorragia. Esta transfusión es usada como medida terapéutica con el fin de detener un sangrado activo o con fines profilácticos cuando es usada para prevenir una posible hemorragia. En la práctica veterinaria la transfusión de plaquetas ha tenido un uso limitado y cuando es usada es principalmente como medio terapéutico ⁽¹⁾, el paciente fue sometido a transfusión rica plaquetas luego de realizarse la biopsia de médula ósea debido a la continua epistaxis y hemorragias petequiales que presentaba, con un resultado muy bueno ya que la epistaxis se detuvo.

El paciente fue tratado en el centro veterinario de forma sintomática y basada en los exámenes hematológicos realizados periódicamente. El tratamiento fue solo de soporte debido al desconocimiento del diagnóstico antes de la citología de la médula ósea. En la práctica veterinaria de pequeños animales en nuestro medio hasta ahora se está tomando conciencia de las nuevas alternativas de diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la médula ósea, son pocos los reportes que se encuentran en la literatura acerca de estas patologías y por ende, consideramos de gran importancia reportar este tipo de alteraciones, con el fin de formar criterios y parámetros que permitan abordar a este tipo de pacientes y aportar datos que sean de ayuda para la clasificación y estudio de los trastornos mieloproliferativos.

Conclusiones

El paciente llegó al centro veterinario con un diagnóstico presuntivo de ehrlichiosis basado probablemente en el síndrome febril y la trombocitopenia que reflejaba el hemograma. Sin embargo la alteración en las líneas celulares sanguíneas, en este caso la trombocitopenia y el síndrome febril tienen múltiples causas entre ellas se puede destacar la leucemia. Es por esta razón que se hace importante implementar como plan diagnóstico, la citología de médula ósea, ya sea el aspirado o directamente la biopsia con el fin de establecer el origen y diagnóstico de la alteración hematológica de forma precisa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams- Ogg A.C.G. 2003. Triggers for prophylactic use of platelet transfusions and optimal platelet dosing in thrombocytopenic dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* ; 33:1401–1418.
2. Antognini M.T, Mangili V, Spaterna A, Fruganti G. 2003. Acute myeloid leukemia in five dogs: clinical findings and cytochemical characterization. *Veterinary Research Communications*; 27: 367-371.
3. Breuer W, Stahr K, Majzoub M, Hermanns W. 1998. Bone-marrow changes in infectious diseases and lymphohaemotopoietic neoplasias in dogs and cats- a retrospective study. *J. Comp. Path*; 119:57-66.
4. Couto Guillermo C. 1985. Clinicopathologic aspects of acute leukemias in the dog. *JAVMA*; 186: 681-685.
5. Cuellar F. Las leucemias agudas y leucemias crónicas. En: Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. 1998. *Fundamentos de medicina*. 5ta ed. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia; 139-153.
6. Felsburg P, Somberg R and Krakowka S. 1994. Acute monocytic leukemia in a dog with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*; 1:379-384.
7. Grindem C.B, Neel J.A, Juopperi T.A. 2002. Cytology of bone marrow. *Vet Clin Small Anim Pract*;; 32: 1313-1374.
8. Hiraoka H, Hisasue M, Nagashima N, Miyama T, Tanimoto T, *et al.* 2007. A dog with myelodysplastic syndrome: chronic myelomonocytic leukemia. *J Vet Med Sci*; 69:665-668.
9. Hisasue M, Nishimura T, Neo S, Nagashima N, Ishikawa T, Tsuchiya R, Yamada T. 2008. A dog with acute myelomonocytic leukemia. *J Vet Med Sci*; 70:619-621.
10. Jain N.C, Madewell B.R, Weller R.E, Geissler M.C. 1981. Clinical- pathological findings and cytochemical characterization of myelomonocytic leukemia in five dogs. *Comp path*; 91:17-30.
11. Miyamoto T, Horie T, Shimada T, Kuwamura M, Baba E. 1999. Long-term case of myelodysplastic syndrome in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*; 35:475-481.
12. Nelson R.W, Couto C.G. 2000. *Medicina Interna de animales pequeños*. 2da Ed. Buenos Aires: Intermedica S.A.
13. Park H.M, Doster A.M, Tashbaeva R.E, Lee Y.M, Lioo Y.S, *et al.* 2006. Clinical, histopathological and immunohistochemical findings in a case of megakaryoblastic leukemia in a dog. *J Vet Diagn Invest*; 18:287–291.
14. Rohrig KE. Acute myelomonocytic leukemia in a dog. 1983. *J Am Vet Med Assoc*; 182:137-141.
15. Vail DM, Thamm DH. Tumores hematopoyeticos. In: Etinger SJ, Feldman EC, Editors. 2007. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. 6th ed. Madrid: Elsevier; p.742.
16. Vernau W, Moore P.F. 1999. An immunophenotypic study of canine leukemia sans preliminary assessment of clonality by polymerase chain reaction. *Veterinary Immunology and Immunopathology*; 69:145-164.

17. Vernau W. 2005. The immunophenotype and hematology of canine leukemia. En: 50° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC.
18. Weiss DJ. 2001. Evaluation of proliferative disorders in canine bone marrow by use of flow cytometric scatters plots and monoclonal antibodies. *Vet Pathol*; 38:5: 512-518.
19. Weiss DJ. 2003. New insights into the physiology and treatment of acquired myelodysplastic syndromes and aplastic pancytopenia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 33:1317-1334.