

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 57, No 1 (2006)



Diagnostic approach of canine Pancytopenia

M. E. MYLONAKIS (Μ.Ε. ΜΥΛΩΝΑΚΗΣ), A. F. KOUTINAS (Α.Φ. ΚΟΥΤΙΝΑΣ), D. KASABALIS (Δ. ΚΑΣΑΜΠΑΛΗΣ)

doi: [10.12681/jhvms.15012](https://doi.org/10.12681/jhvms.15012)

To cite this article:

MYLONAKIS (Μ.Ε. ΜΥΛΩΝΑΚΗΣ) M. E., KOUTINAS (Α.Φ. ΚΟΥΤΙΝΑΣ) A. F., & KASABALIS (Δ. ΚΑΣΑΜΠΑΛΗΣ) D. (2017). Diagnostic approach of canine Pancytopenia. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 57(1), 69–77. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15012>

Η διαγνωστική προσέγγιση της παγκυτταροπενίας στο σκύλο

Μ.Ε. Μυλωνάκης, Α.Φ. Κουτίνας, Δ. Κασαμπάλης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η παγκυτταροπενία στο περιφερικό αίμα του σκύλου οφείλεται συχνότερα στη μονοκυτταρική ερλιχίωση (*Ehrlichia canis*), στην παρβοεντερίτιδα, στη βακτηριδιακή σηψαιμία, καθώς και στη χορήγηση διάφορων φαρμάκων (αντινεοπλασματικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιβακτηριδιακά, αντιπαρασιτικά, αντιεπιληπτικά, οιστρογόνα), που προκαλούν υποπλασία-απλασία του μυελού των οστών. Στα σπανιότερα αίτια περιλαμβάνονται η μυελόφθοση, το μυελοδυσπλαστικό και αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, η μυελονέκρωση, η μυελοϊνωση και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος. Στη διαγνωστική διερεύνηση τέτοιων περιστατικών θα πρέπει να περιλαμβάνεται η λήψη λεπτομερούς ιστορικού (π.χ. πρόσφατη χορήγηση φαρμάκων), η κλινική εξέταση, η όσο το δυνατόν πληρέστερη αιματολογική-βιοχημική διερεύνηση και η μικροσκοπική εξέταση επιχρισμάτων από το αίμα για τον αποκλεισμό της ψευδούς θρομβοκυτταροπενίας ή της λευκοκυτταροπενίας, την αναζήτηση μοριδίων της *E canis*, την ανεύρεση νεοπλασματικών κυττάρων (π.χ. λευχαιμίες) και τη διαπίστωση τοξικών μεταβολών στα ουδετερόφιλα. Σε κάθε όμως περίπτωση, θα πρέπει να εκτιμάται το μυελόγραμμα για τη διαφοροποίηση της μυελοκατασταλτικής από τη μη μυελοκατασταλτική μορφή της μονοκυτταρικής ερλιχίωσης, που είναι ιδιαίτερα συχνή στην Ελλάδα, και για τη διάγνωση της νεοπλασματικής μυελόφθοσης, του μυελοδυσπλαστικού και αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου και της απλασίας του μυελού των οστών. Η ιστοπαθολογική εξέταση, όχι μόνο επιβεβαιώνει την απλασία του μυελού των οστών, αλλά αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της μυελοϊνωσης και της μυελονέκρωσης. Τέλος, δεν θα πρέπει να παραλείπονται η ανίχνευση των αντισωμάτων κατά της *E canis* και των αντιπυρηνικών αντισωμάτων στον ορό του αίματος, των αντιγόνων του παρβοϊού-2 στα κόπρανα και οι διάφορες απεικονιστικές εξετάσεις (π.χ. υπερηχοτομογράφημα κοιλίας για νεοπλάσματα ωοθηκών).

Λέξεις ευρετηρίασης: παγκυτταροπενία, περιφερικό αίμα, μυελός των οστών, σκύλος

Diagnostic approach of canine pancytopenia

Mylonakis M.E., Koutinas A.F., Kasabalis D.

ABSTRACT. Canine pancytopenia in the peripheral blood is often the result of monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*), parvoviral enteritis, sepsis and the use of various drugs (antineoplastic, non-steroidal anti-inflammatory, antimicrobial, antiparasitic, antiepileptic, estrogens) accounting for bone marrow hypoplasia-aplasia. Sporadic cases of pancytopenia, induced by neoplastic myelophthisis, myelodysplastic and hemophagocytic syndromes, myelofibrosis, myelonecrosis and systemic lupus erythematosus may also be seen. A comprehensive diagnostic plan may include a detailed history (i.e. recent drug exposure), a thorough clinical examination, complete blood count, routine serum biochemistry and the microscopic examination of peripheral blood smears, to rule out false thrombocytopenia or leukopenia and to search for *E canis* morulae, leukemic cells and toxic neutrophilic changes. However, the diagnostic cornerstone in the pancytopenic dog is bone marrow cytology, for the undisputable differentiation between myelosuppressive and non-myelosuppressive monocytic ehrlichiosis and the confirmation of hemopoietic tumors, myelodysplastic or hemophagocytic syndromes and bone marrow aplasia. Bone marrow core biopsy and histopathology is the method of choice for the definitive diagnosis of myelofibrosis, myelonecrosis and occasionally of bone marrow aplasia. Also, serology for *E canis* and antinuclear antibodies and fecal ELISA for parvovirus antigen are strongly recommended, along with the application of various imaging techniques, especially for the detection of ovarian tumors.

Key words: pancytopenia, peripheral blood, bone marrow, dog

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Για να θεωρηθεί ότι ένας σκύλος έχει παγκυτταροπενία, θα πρέπει να συνδυάζονται χαμηλός αιματοκρίτης (<37%), θρομβοκυτταροπενία (<200.000/μl) και λευκοκυτταροπενία (<6.000/μl) ή ουδετεροπενία (<3.000/μl) (Shelly 1988, Weiss et al. 1999, Weiss 2002). Πρόκειται για μια σχετικά σπάνια αιματολογική διαταραχή, η συχνότητα της οποίας βρέθηκε στο 2.4% στη μοναδική μέχρι σήμερα δημοσιευμένη αναδρομική μελέτη (Weiss et al. 1999). Επειδή, τουλάχιστον στο σκύλο, η παγκυτταροπενία συνδέεται με πολυάριθμες και ετερόκλητες υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις, η αιτιολογική διάγνωση έχει μεγάλη σημασία στην πρόγνωση και τη θεραπεία (Weiss 1999, Weiss 2002).

Για την επιβεβαίωση της παγκυτταροπενίας ύστερα από το αποτέλεσμα της εξέτασης του αίματος στον αιματολογικό αναλυτή, κρίνεται απαραίτητη η επανάληψη της καταμέτρησης των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων με το αιμοκυτταρόμετρο Neubauer, καθώς και σε επίχρισμα αίματος (Harvey 2001a, Πετανίδης και συν. 2004). Για τη διευκόλυνση της διαγνωστικής προσέγγισης, οι υποκείμενες της παγκυτταροπενίας παθολογικές καταστάσεις διακρίνονται σε εκείνες που χαρακτηρίζονται από μειωμένη (υποπλασία-απλασία, νέκρωση ή ίνωση του μυελού των οστών) ή φυσιολογική-αυξημένη (μυελόφθοση, σύνδρομο μυελοδυσπλασίας, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, ανοσολογικά νοσήματα) κυτταρικότητα του μυελού των οστών (ΜΟ) (Shelly 1988, Weiss 1999).

Στην ανασκόπηση αυτή, επιχειρείται η σύντομη περιγραφή των νοσημάτων που μπορούν να προκαλέσουν παγκυτταροπενία στο σκύλο, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στη διαγνωστική τους τεκμηρίωση.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ Ο ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΕΙΝΑΙ ΥΠΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ

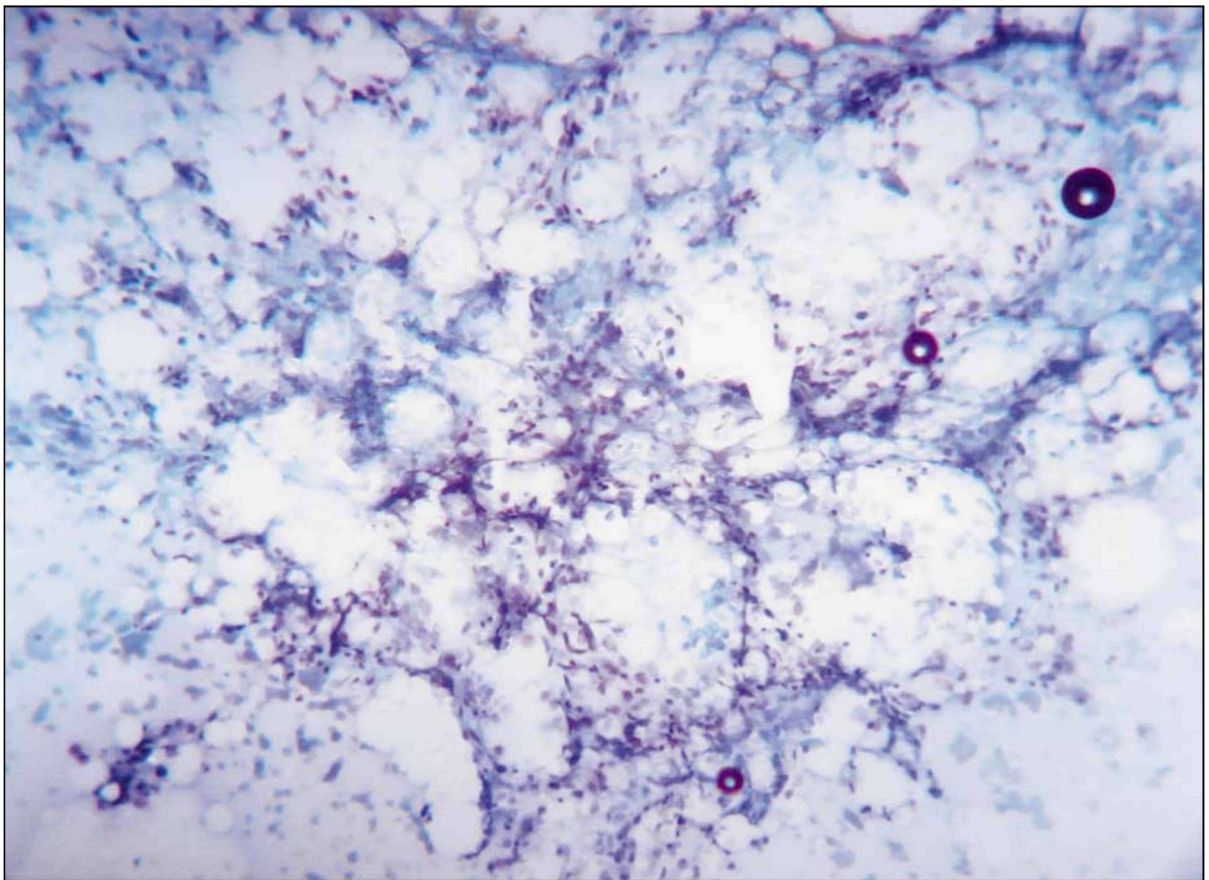
Απλαστική παγκυτταροπενία

Η απλασία-υποπλασία του ΜΟ είναι ίσως το συχνότερο αίτιο παγκυτταροπενίας στο σκύλο (Harvey 2001b, Weiss 2003). Αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως η παθογένειά της, πιστεύεται ότι οφείλεται στην απευθείας ή μέσω ανοσολογικών μηχανισμών καταστροφή των μητρικών πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων ή των μεταγενέστερων εξελικτικών τους σταδίων στο ΜΟ, συνήθως από μικροοργανισμούς και φάρμακα (Weiss et al. 1999, Harvey 2001b, Weiss 2003).

Η μυελοκατασταλτική ή χρόνια μορφή της μονοκυτταρικής ερλιχίωσης από την *Ehrlichia canis* είναι το συχνότερο υποκείμενο νόσημα της απλαστικής παγκυτταροπενίας (ΑΠ) στο σκύλο, τουλάχιστον στη χώρα μας (Mylonakis et al. 2004a). Λιγότερο συχνά, η

ΑΠ μπορεί να παρατηρηθεί στην εντερίτιδα από παρβοϊό-2 και στη σηψαιμία από αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια (Bosinger et al. 1982, Weiss et al. 1999). Παγκυτταροπενία μπορεί, επίσης, να παρατηρηθεί, αν και πολύ πιο σπάνια, στη μη μυελοκατασταλτική ή οξεία μορφή της μονοκυτταρικής ερλιχίωσης, στην κοκκιοκυτταρική ερλιχίωση (*Anaplasma phagocytophilum*) και στη λεισμανίωση (*Leishmania infantum*), χωρίς όμως να συνυπάρχει απλασία του ΜΟ σε κανένα από τα λοιμώδη αυτά νοσήματα (Weiss et al. 1999, Cohn 2003, Baneth 2006, Mylonakis et al. 2006).

Πολλά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν μυελοκαταστολή στο σκύλο, που συνήθως είναι δόσοξεαρτώμενη και σπανιότερα ιδιοσυγκρασική. Στην περίπτωση αυτή, με μοναδική ίσως εξαίρεση τα οιστρογόνα, τα μητρικά πολυδύναμα κύτταρα του ΜΟ δεν καταστρέφονται, με αποτέλεσμα να αποκαθίσταται σχετικά γρήγορα η αιματολογική εικόνα μετά τη διακοπή της χορήγησης των υπεύθυνων φαρμάκων (Stockol et al. 1997, Jacobs et al. 1998). Στα φάρμακα που συχνότερα προκαλούν ΑΠ στο σκύλο περιλαμβάνονται η δοξορουβικίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η αζαθειοπρίνη, η υδροξουρία και η κυτταραβίνη, που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία διάφορων νεοπλασμάτων ή στη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων (Weiss et al. 1999, Barger and Grindem 2000, Walters et al. 2003). Έντονη και συχνά μη αναστρέψιμη μυελοκαταστολή μπορεί να προκληθεί από τη χορήγηση οιστρογόνων (π.χ. κυπιονική ή βενζοϊκή οιστραδιόλη, διαιθυλστυλβεστρόλη) ή από την ενδογενή υπερπαραγωγή τους από λειτουργικά νεοπλάσματα των όρχεων (π.χ. σεροτολίωμα) ή των ωοθηκών (π.χ. νεόπλασμα του κοκκώδη υμένα των ωοθηλακίων) (Sherding et al. 1981, Morgan 1982, Shelly 1988, Weiss and Klausner 1990, Suess et al. 1992, Weiss et al. 1999, Weiss 2002). Μυελοκαταστολή μπορεί να προκληθεί, αν και λιγότερο συχνά, από τη φαινυλβουταζόνη, το μεκλοφαιναμικό οξύ, την κινιδίνη, τη θειακεταρσαμίδη, την καπτοπρίλη, τη φαινβενδαζόλη, την αλβενδαζόλη, τις κεφαλοσπορίνες, τη φαινοβαρβιτάλη και το συνδυασμό τριμεθοπρίμης-σουλφοναμιδίων (Watson et al. 1980, Giger et al. 1985, Weiss and Adams 1987, Deldar et al. 1988, Weiss and Klausner 1990, Fox et al. 1993, Holland et al. 1996, Stockol et al. 1997, Jacobs et al. 1998, Weiss et al. 1999, Garry et al. 2004). Πιθανολογείται ότι οι φυλές Golden retriever και Doberman pinscher παρουσιάζουν προδιάθεση στην εγκατάσταση ΑΠ ύστερα από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών ουσιών και τριμεθοπρίμης-σουλφοναμιδίων, αντίστοιχα (Giger et al. 1985, Weiss et al. 1999). Η διάγνωση της ιδιοπαθούς ΑΠ, που εμφανίζεται σπάνια στο σκύλο, προϋποθέτει τον προηγούμενο αποκλεισμό των άλλων αιτιών (Walker et al. 1997, Weiss et al. 1999, Weiss 2003).



Εικόνα 1. Υποκυτταρικός μυελός των οστών σε σκύλο με μυελοκατασταλτική (χρόνια) μονοκυτταρική ερlichίωση από *Ehrlichia canis* (Giemsa, x100).

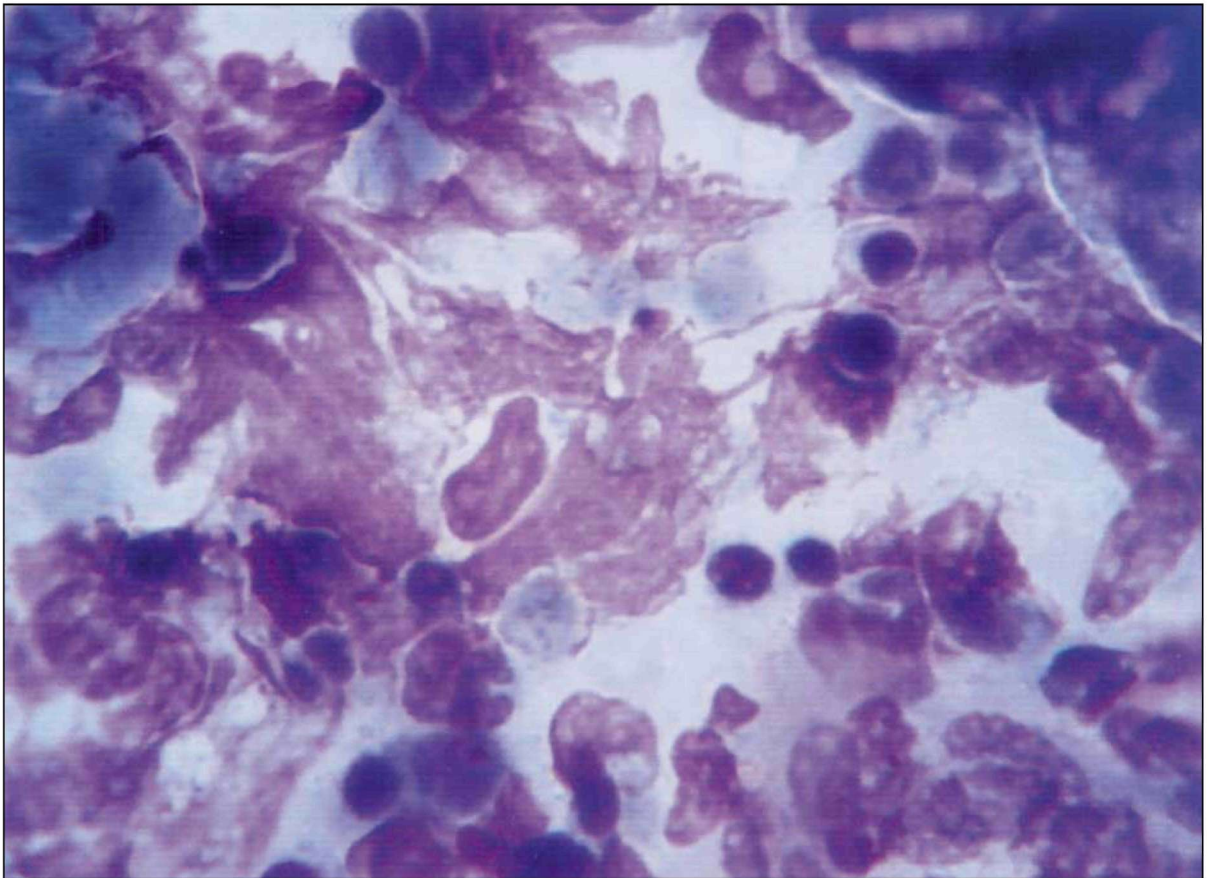
Figure 1. Hypocellular bone marrow in a dog with myelosuppressive (chronic) monocytic ehrlichiosis due to *Ehrlichia canis* (Giemsa, x100).

Η τεκμηρίωση της ΑΠ βασίζεται στην εξέταση 4 τουλάχιστον κυτταρολογικών επιχρισμάτων από τον ΜΟ, όπου, στους ενήλικες σκύλους, ο αιμοποιητικός ιστός αντικαθίσταται από το λιπώδη σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75% (Εικόνα 1), ενώ ταυτόχρονα παρατηρούνται λίγα κύτταρα του δικτυωτού στρώματος, πλασμοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και σιτευτικά κύτταρα (Walker et al. 1997, Harvey 2001b, Mylonakis et al. 2006). Η οριστική επιβεβαίωση της ΑΠ γίνεται με την ιστοπαθολογική εξέταση βιοψίας από το ΜΟ (Harvey 2001b). Για τη διάγνωση των υποκειμένων παθολογικών καταστάσεων θα πρέπει να αξιολογείται το λεπτομερές ιστορικό (π.χ. λήψη των υπεύθυνων φαρμάκων κατά τον τελευταίο κυρίως μήνα ή αιμορραγική διάρροια με γενικά συμπτώματα σε κυνάρια με παρβοεντερίτιδα), η κλινική εικόνα (π.χ. αιμορραγικές αλλοιώσεις στην ερlichίωση) και το αιματολογικό και βιοχημικό προφίλ του ζώου (π.χ. κλίση προς τα αριστερά του λευκοκυτταρικού τύπου και τοξικές μεταβολές στα ουδετερόφιλα σε περίπτωση σηψαιμίας). Στις επιπλέον εξετάσεις συμπεριλαμβάνονται η καλλιέργεια του

αίματος, η ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων κατά της *E. canis* στον ορό του αίματος ή του DNA της στο αίμα ή το ΜΟ με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης, η ανίχνευση των αντιγόνων του παρβοϊού-2 στα κόπρανα και ο απεικονιστικός έλεγχος του θώρακα και της κοιλίας (Weiss et al. 1999, Cohn 2003, Πετανίδης και συν. 2004, Mylonakis et al. 2004a). Τέλος, επισημαίνεται η υψηλή ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης επιχρισμάτων από τη στοιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων-αιμοπεταλίων της στήλης του αιματοκρίτη (buffy coat) στη διάγνωση της μη μυελοκατασταλτικής μορφής της μονοκυτταρικής και της κοκκιοκυτταρικής ερlichίωσης και εκείνης από οπό λεμφογαγγλίου ή από το ΜΟ στη διάγνωση της λεισμανίωσης (Mylonakis et al. 2003, Mylonakis et al. 2004b, Saridomichelakis et al. 2005).

Νέκρωση του μυελού των οστών (μυελονέκρωση)

Η εκτεταμένη νέκρωση του ΜΟ, συνήθως λόγω τοξικών ή ισχαιμικών συμβάντων, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε παγκυτταροπενία (Weiss et al. 1985, Weiss



Εικόνα 2. Εκφυλισμένα και χωρίς διακριτά κυτταροπλασματικά όρια αιμοποιητικά κύτταρα σε σκύλο με μυελονέκρωση (Giemsa, x 1.000).

Figure 2. Degenerated hemic cells with indistinct cytoplasmic borders in a dog with bone marrow necrosis (Giemsa, x 1.000).

2005a). Η χορήγηση φαρμάκων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, φαινοβαρβιτάλη, καρπροφαίνη, μετρονιδαζόλη, μιτοτάνη, φαινβενδαζόλη), ορισμένα νεοπλάσματα (π.χ. λέμφωμα, μαστοκύττωμα), ο υποφλοιοεπινεφριδισμός, η παρβοεντερίτιδα, η βακτηριδιακή σηψαιμία, το σύνδρομο της διάσπαρτης ενδοαγγειακής πήξης και ο συστηματικός ερυθριματώδης λύκος, έχουν συνδεθεί με την πρόκληση μυελονέκρωσης στο σκύλο, ενώ δεν είναι λίγα τα περιστατικά που χαρακτηρίζονται ιδιοπαθή (Weiss et al. 1985, Hoenig 1989, Harvey 2001b, Weiss 2005a). Στα μυελογράμματα, που πρέπει να είναι καλής ποιότητας, κατά κανόνα παρατηρούνται πολυάριθμα εκφυλισμένα, με ασαφή όρια και βασιφιλία του κυτταροπλάσματος αιμοποιητικά κύτταρα, καθώς και αυξημένος αριθμός μακροφάγων (Εικόνα 2). Με τη βιοψία του ΜΟ, όχι μόνο επιβεβαιώνεται η διάγνωση, αλλά παράλληλα αξιολογείται ο βαθμός της δευτερογενούς μυελοϊνώσεως στα χρόνια περιστατικά (Harvey 2001b, Weiss 2005a).

Ίνωση του μυελού των οστών (μυελοϊνώση)

Το σπανιότερο ίσως αίτιο της παγκυτταροπενίας

στο σκύλο, η μυελοϊνώση, χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των ινοβλαστών και αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου και ρετικουλίνης στο ΜΟ (Hoff et al. 1991, Weiss and Smith 2002). Η πολύ σπανιότερη πρωτογενής μυελοϊνώση εντάσσεται στα χρόνια μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα και συνήθως δεν συνοδεύεται από παγκυτταροπενία του περιφερικού αίματος (Thompson and Johnstone 1983, Reagan 1993, Weiss and Smith 2002). Αντίθετα, η πολύ συχνότερη δευτερογενής μυελοϊνώση έχει διαπιστωθεί σε συγγενείς αιμολυτικές αναιμίες (π.χ. έλλειψη πυροσταφυλικής κινάσης), στην αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, σε λευχαιμίες (π.χ. οξεία μεγακαρουοκυτταρική, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία), στο λέμφωμα, ύστερα από τη χορήγηση διάφορων φαρμάκων (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινυλβουταζόνη), στο σύνδρομο της διάσπαρτης ενδοαγγειακής πήξης, στη νέκρωση του ΜΟ και στην παρατεταμένη έκθεση σε ακτινοβολία, ενώ σε αρκετά ζώα δεν μπορεί να βρεθεί το υπεύθυνο αίτιο (ιδιοπαθής μυελοϊνώση) (Prasse et al. 1975, Weiss and Armstrong 1985, Randolph et al. 1986, English et al. 1988, Hoenig

1989, Hoff et al. 1991, Reagan 1993, Stockol et al. 2000, Weiss and Smith 2002).

Η υποψία μυελοϊνώσεως αυξάνει σε περίπτωση αποτυχίας επανειλημμένων προσπαθειών για αναρρόφηση του ΜΟ ή όταν αυτός είναι υποκυτταρικός (Harvey 2001b). Στα επιχρίσματα από το αίμα ενδέχεται να παρατηρηθεί ελλιπτοκυττάρωση ή/και δακρυοκυττάρωση (Weiss and Smith, 2002). Για την οριστική διάγνωση επιβάλλεται η ιστολογική εξέταση βιοψίας από το ΜΟ με τη χρησιμοποίηση ειδικών χρώσεων, όπως η Gomori και η Masson's trichrome, για την απεικόνιση της ρετικουλίνης και του κολλαγόνου, αντίστοιχα (Villiers and Dunn 1999, Harvey 2001b). Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η κυτταρικότητα του ΜΟ μπορεί να είναι φυσιολογική ή ακόμη και αυξημένη, ιδιαίτερα στην πρωτογενή μυελοϊνώση, στην οποία ενδέχεται να διαπιστωθούν σπληνομεγαλία (εξωμυελική αιμοποίηση), θρομβοκυττάρωση και παρουσία δυσπλαστικών μεγακαρυοκυττάρων και πολυάριθμων βλαστικών μορφών των αιμοποιητικών κυττάρων στο μυελόγραμμα (Weiss and Smith, 2002).

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ Η ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΕΙΝΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ / ΑΥΞΗΜΕΝΗ

Μυελόφθιση

Στη μυελοφθισική παγκυτταροπενία, ο φυσιολογικός κυτταρικός πληθυσμός του ΜΟ αντικαθίσταται σε μεγάλο βαθμό από νεοπλασματικά ή φλεγμονικά κύτταρα (Kisseberth and MacEwen 2001, Feldman 2005). Μυελόφθιση έχει διαπιστωθεί στην οξεία λεμφοβλαστική και τη μυελομονοκυτταρική λευχαιμία, στο λέμφωμα, στο πολλαπλό μυέλωμα και σπανιότερα στο μαστοκύττωμα ή σε άλλα μεταστατικά νεοπλάσματα και στην ιστοπλάσμωση (*Histoplasma capsulatum*) (Grindem et al. 1985, Shelly 1988, Weiss et al. 1999). Η διάγνωση βασίζεται στην κυτταρολογική και ιστοπαθολογική εξέταση του ΜΟ, ενώ οι ανοσοϊστοχημικές εξετάσεις θεωρούνται απαραίτητες, ιδιαίτερα στις οξείες λευχαιμίες (Jain et al. 1991, Harvey 2001c, McMannus 2005), που χαρακτηρίζονται από την παρουσία λεμφοβλαστών (λεμφοβλαστική) ή μυελοβλαστών και μονοβλαστών (μυελομονοκυτταρική λευχαιμία), σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% των εμπύρηνων κυττάρων του ΜΟ και συχνά από την παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα (Vail and Thamm 2005, McManus 2005).

Σύνδρομο μυελοδυσπλασίας (ΣΜΔ)

Το επίκτητο ΣΜΔ χαρακτηρίζεται από μη αναγεννητική αναιμία ή παγκυτταροπενία, φυσιολογική ή αυξημένη κυτταρικότητα του ΜΟ και παρουσία δυσπλα-

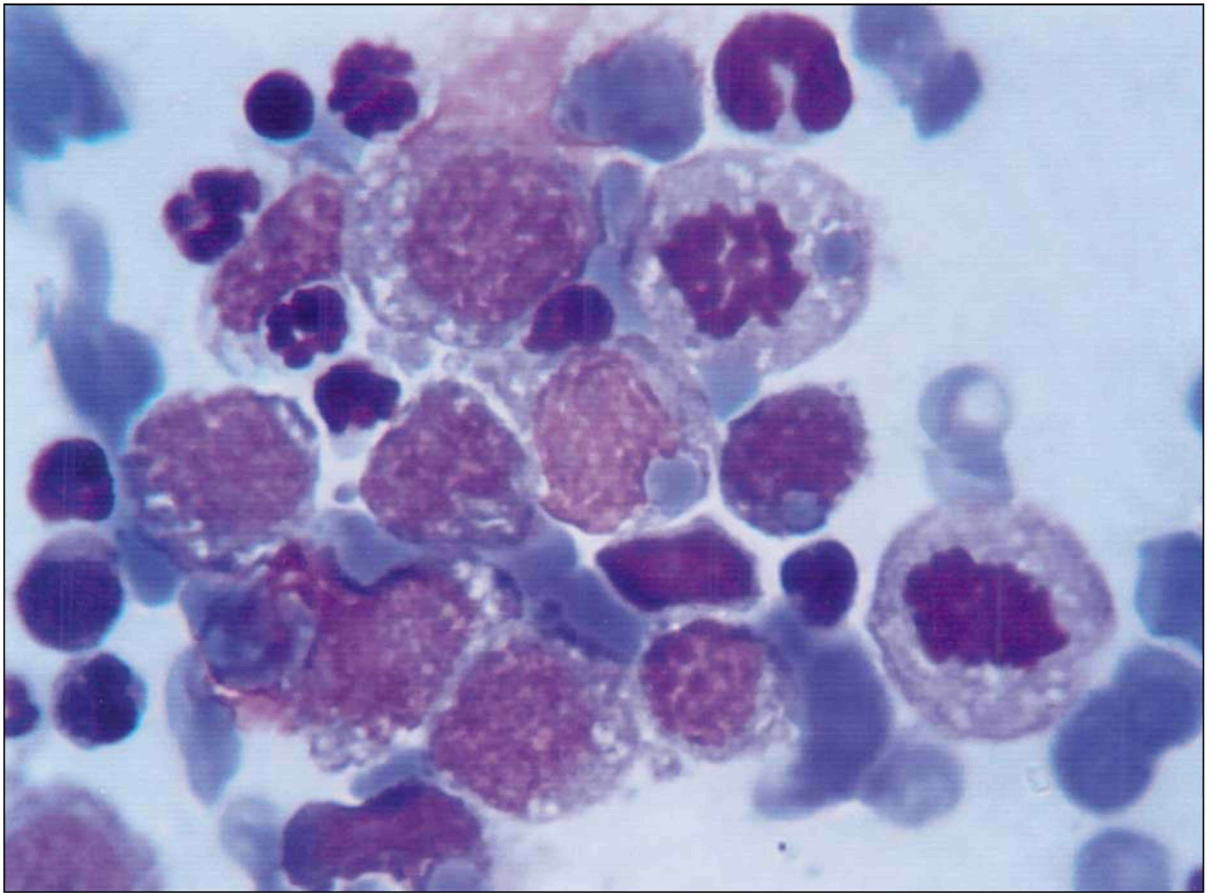
στικών αλλοιώσεων σε μια ή περισσότερες κυτταρικές σειρές στο αίμα ή/και το ΜΟ, σε ποσοστό πάνω από 10% των εκτιμώμενων κυττάρων (Blue 2000, Weiss and Aird 2001, Weiss and Smith 2002, Weiss 2005b).

Στην πρωτογενή μορφή του συνδρόμου διαπιστώνεται κλωνικός πολλαπλασιασμός μεταλλαγμένων μητρικών αιμοποιητικών κυττάρων, διαταραχή της διαφοροποίησής τους και τελικά πρόωμη απόπτωσή τους (Weiss 2005b). Το ΣΜΔ του σκύλου διακρίνεται σε αυτό με κυριαρχία της ερυθροειδούς σειράς (myelodysplastic syndrome with erythroid predominance), στο ΣΜΔ με κυτταροπενίες που επιμένουν (myelodysplastic syndrome with refractory cytopenias) και στο ΣΜΔ με αυξημένο αριθμό μυελοβλαστών (myelodysplastic syndrome with excess blasts) (Raskin 1996, Harvey 2001c). Στον πρώτο τύπο, ο λόγος των κυττάρων της μυελοειδούς προς την ερυθροειδή σειρά είναι μικρότερος του 1 ($M/E < 1$), ενώ το ποσοστό των ερυθροβλαστών και των μυελοβλαστών μικρότερο από το 20% και το 5% των εμπύρηνων κυττάρων του ΜΟ, αντίστοιχα. Στους άλλους δύο τύπους, ο λόγος M/E είναι > 1 , ενώ το ποσοστό των μυελοβλαστών στα εμπύρηννα κύτταρα του ΜΟ στο δεύτερο είναι $< 5\%$ και στον τρίτο 5-20% των εμπύρηνων κυττάρων του ΜΟ, αντίστοιχα (Raskin 1996, Harvey 2001c, MacMannus 2005, Weiss 2005b). Ο μόνος τύπος του ΣΜΔ που έχει συνδεθεί με την παγκυτταροπενία στο σκύλο είναι εκείνος στον οποίο ο αριθμός των μυελοβλαστών είναι αυξημένος, γεγονός που φαίνεται να εξηγεί τη συχνή μετάπτωσή του σε οξεία μυελοειδή λευχαιμία (Weiss and Aird 2000, Weiss and Smith 2000, Harvey 2001c, MacMannus 2005, Weiss 2005b).

Η δευτερογενής μορφή του συνδρόμου έχει βρεθεί ότι μπορεί να προκληθεί από φάρμακα (βινκριστίνη, μεφαλάνη, κυκλοφωσφamide, χλωραμβουκίλη, χλωραμφαινικόλη, κεφαλοσπορίνες, οιστρογόνα, φαινοβαρβιτάλη) ή να ακολουθήσει την ανοσολογική αιμολυτική αναιμία ή θρομβοκυτταροπενία, τη σπληναιμία, τη μυελοϊνώση και τα διάφορα νεοπλάσματα (π.χ. λέμφωμα, πολλαπλό μυέλωμα, πρωτογενής πολυερυθροκυτταραιμία) (Weiss and Aird 2001, Weiss 2005b). Η διαφοροποίηση από την πρωτογενή μορφή του ΣΜΔ, βασίζεται στην παρουσία των προδιαθετικών αιτιών και στο ότι οι μυελοβλάστες δεν υπερβαίνουν το 5% των εμπύρηνων κυττάρων του ΜΟ, ενώ η παγκυτταροπενία παρατηρείται σπάνια (Weiss 2005b).

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

Στο σύνδρομο αυτό, ο αριθμός των μακροφάγων αυξάνεται σημαντικά ($> 3\%$ των εμπύρηνων κυττάρων του ΜΟ), με αποτέλεσμα να φαγοκυτταρώνονται λευκοκύτταρα, ερυθρά αιμοσφαίρια ή/και αιμοπετάλια, όχι μόνο στο ΜΟ, αλλά και σε άλλους ιστούς που



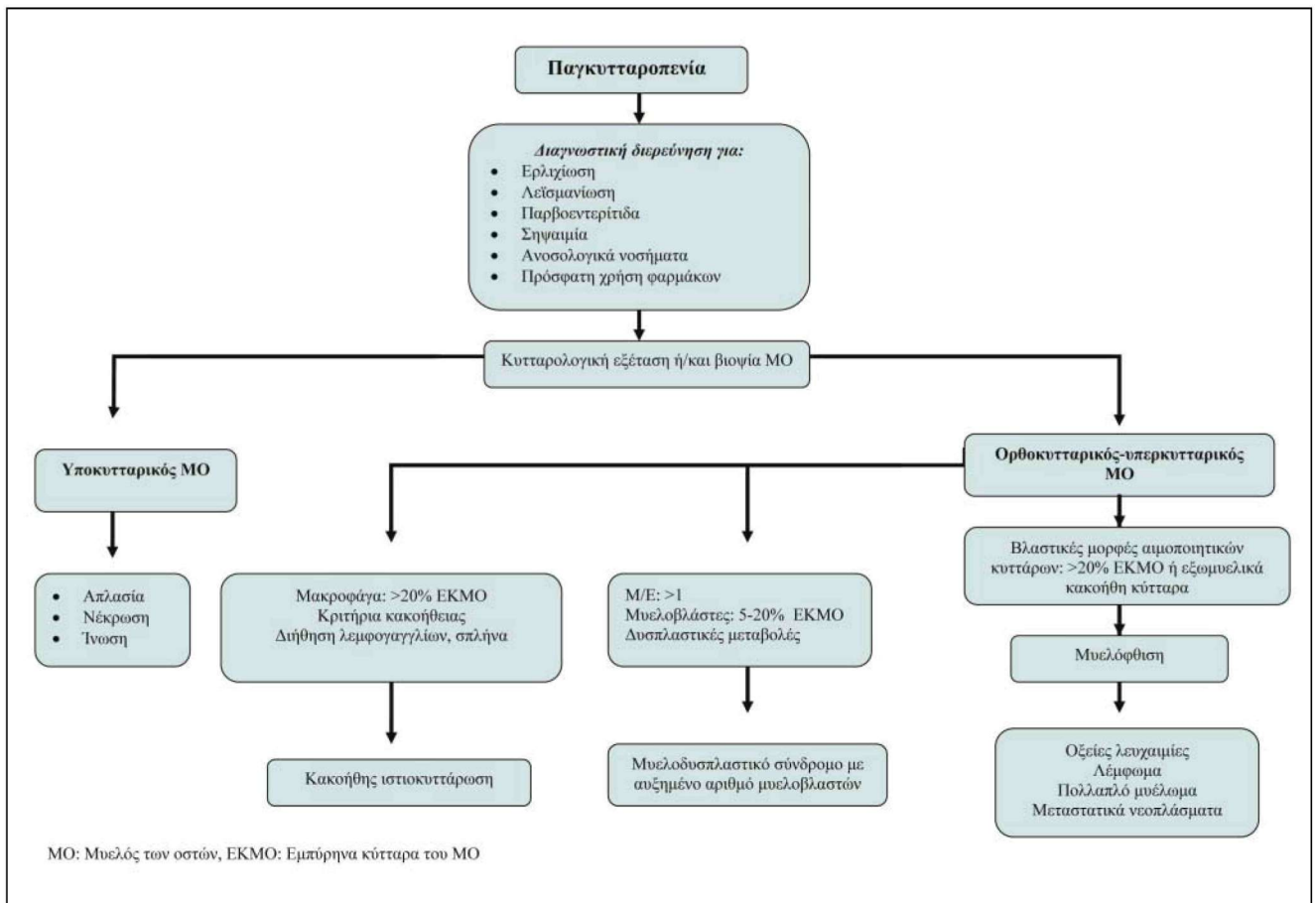
Εικόνα 3. Πολυάριθμα μακροφάγα με ανισοκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα και έντονη κυτταροπλασματική κενοτοπίωση στο μυελό των οστών σκύλου με κακοήγη ιστοκυττάρωση. Παρατηρείται επιπλέον φαγοκυττάρωση ερυθρών αιμοσφαιρίων και ενός ουδετερόφιλου (Giemsa, x 1.000).

Figure 3. Macrophage proliferation with marked anisocytosis, anisokaryosis, increased mitotic activity and prominent cytoplasmic vacuolation; erythrocyte and neutrophil phagocytosis is also visible in the bone marrow of a dog with malignant histiocytosis (Giemsa, x 1.000).

περιλαμβάνονται στο σύστημα των μονοπύρηνων-φαγοκυττάρων (Weiss 2001). Χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί απόλυτα η παθογένειά του, υποστηρίζεται ότι η έκκριση κυτταροκινών από νεοπλασματικά ή μη κύτταρα προκαλεί δυσλειτουργία του μονοπύρηνου φαγοκυτταρικού συστήματος, με επακόλουθο τις κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα λόγω φαγοκυττάρωσης και πιθανόν μυελοκαταστολής (Stockhaus and Slappendel 1988). Από κλινικής απόψεως, το σύνδρομο αυτό περιλαμβάνει την κακοήγη ιστοκυττάρωση και το καλοήγη φαγοκυτταρικό σύνδρομο. Η πρώτη, που έχει γρήγορη κλινική εξέλιξη, συνοδεύεται συχνά από παγκυτταροπενία και διήθηση του ΜΟ από μακροφάγα (συνήθως >20% των εμπύρηνων κυττάρων του ΜΟ), που επιπλέον μπορεί να διαπιστωθεί στα λεμφογάγγλια, στο σπλήνα, στο ήπαρ και στον πνεύμονα (Weiss 2001). Σε ορισμένα ζώα, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά κακοήθειας των μακροφάγων (π.χ. πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα) (Εικόνα 3) διευκολύνουν τη διάγνωση

(Weiss 2001). Κληρονομική προδιάθεση για κακοήγη ιστοκυττάρωση έχει διαπιστωθεί στις φυλές Bernese Mountain και Golden Retriever (Weiss 2001).

Το καλοήγη φαγοκυτταρικό σύνδρομο έχει συνδεθεί με τη συστηματική ιστοκυττάρωση, με διάφορα νεοπλάσματα (π.χ. μυελοειδείς και λεμφοειδείς λευχαιμίες, λέμφωμα, μαστοκύττωμα), το ΣΜΔ, την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία ή/και θρομβοκυτταροπενία, την παρβοεντερίτιδα, την προπλάσμωση, τη σηψαιμία, τη μυελονέκρωση, ενώ, όχι σπάνια, είναι ιδιοπαθές. Η παγκυτταροπενία στο σύνδρομο αυτό οφείλεται κυρίως στα υποκείμενα νοσήματα (Walton et al 1996, Stockhaus and Slappendel 1998, Weiss et al. 1999, Weiss 2001). Δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις, στις οποίες η κυτταρική αυπλία των μακροφάγων δυσχεραίνει την κυτταρολογική ή ιστολογική διαφοροποίησή του από την κακοήγη ιστοκυττάρωση. Συνεπώς, κρίνεται απόλυτα απαραίτητος ο προηγούμενος αποκλεισμός όλων



Εικόνα 4. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης της παγκυτταροπενίας του σκύλου.
Figure 4. Diagnostic algorithm of pancytopenia in the dog.

των παραπάνω νοσημάτων πριν την υιοθέτηση της διάγνωσης της κακοήθους ιστιοκυττάρωσης (Weiss 2001).

Ανοσολογικά νοσήματα

Περιφερική παγκυτταροπενία έχει διαπιστωθεί, αν και σπάνια, στο συστηματικό ευθηματώδη λύκο και στην πρωτογενή ή δευτερογενή ανοσολογική αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία ή ουδετεροπενία (Couto 2000, Weiss et al. 1999, Chabanne et al. 1999, Couto 2003). Στην περίπτωση αυτή, την καταστροφή των αιμοσφαιρίων, ανεξάρτητα από το είδος και το εξελικτικό τους στάδιο, προκαλεί η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Ειδικότερα, εάν καταστραφούν τα πρόδρομα στάδια των κυττάρων, τότε μπορεί να προκληθεί απλαστική παγκυτταροπενία, ενώ, όταν καταστρέφονται τα ώριμα αιμοσφαίρια, η κυτταρική ποσότητα του ΜΟ είναι φυσιολογική ή αυξημένη (Shelly 1988). Η διάγνωση διευκολύνεται με την αντίχνευση θετικού τίτλου αντιπυρηνικών αντισωμάτων ή/και αντισωμάτων κατά των ερυθρών αιμοσφαιρίων-

αιμοπεταλίων (Shelly 1988, Couto 2000).

Με βάση τα στοιχεία του αρχείου της Κλινικής των Ζώων Συντροφιάς (Μονάδα Παθολογίας), της Κτηνιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ., σε σύνολο 86 κλινικών περιστατικών με περιφερική παγκυτταροπενία, κατά την περίοδο 1998-2004, η τελική διάγνωση ήταν εκείνη της μονοκυτταρικής ερλιχίωσης (61/86-71%), της λείσημανίωσης (7/86-8.1%) ή του συνδυασμού τους (7/86-8.1%), της παρβοεντερίτιδας (3/86-3.5%), του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (2/86-2.3%), της τοξίκωσης από δοξορουβικίνη ή οιστρογόνα (2/86-2.3%, σε κάθε περίπτωση). Επιπλέον, διαγνώστηκε ένα περιστατικό μυελόφθοσης λόγω λεμφώματος (1/86-1.1%) και ένα με ιδιοπαθή απλαστική παγκυτταροπενία (1/86-1.1%) (Μυλωνάκης και συν. αδημοσίευτα στοιχεία).

Τέλος, για τη διευκόλυνση της διαγνωστικής προσέγγισης των περιστατικών με παγκυτταροπενία, παρατίθεται ένας πρακτικός αλγόριθμος, στον οποίο εμπεριέχονται συνοπτικά τα κυριότερα εργαστηριακά ευρήματα (Εικόνα 4).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

- Baneth G (2006) Leishmaniasis. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. 3rd ed, Elsevier Saunders, St Luis:685-698.
- Barger AM, Grindem CB (2000) Hematologic abnormalities associated with cancer therapy. In: Schalm's Veterinary Hematology. 5th ed, Lippinkott Williams and Wilkins, Philadelphia: 676-681.
- Blue JT (2000) Myelodysplastic syndromes and myelofibrosis. In: Schalm's Veterinary Hematology. 5th ed, Lippinkott Williams and Wilkins, Philadelphia: 682-688.
- Boosinger TR, Rebar AH, DeNicola DB, Boon GD (1982) Bone marrow alterations associated with canine parvoviral enteritis. Vet Pathol, 19:558-561.
- Chabanne L, Fournel C, Monier J-C, Rigal D, Monestier M (1999) Canine systemic lupus erythematosus. Part I. Clinical and Biologic aspects. Compend Contin Educ Pract Vet, 21:135-141.
- Cohn LA (2003) Ehrlichiosis and related infections. Vet Clin Small Anim, 33:863-884.
- Couto CG (2000) Immune-mediated neutropenia. In: Schalm's Veterinary Hematology. 5th ed, Lippinkott Williams and Wilkins, Philadelphia: 815-818.
- Couto CG (2003) Combined cytopenias and leukoerythroblastosis. In: Small Animal Internal Medicine. 3rd ed, Mosby, St Luis: 1181-1184.
- Deldar A, Lewis H, Bloom J, Weiss L (1988) Cephalosporin-induced changes in the ultrastructure of canine bone marrow. Vet Pathol, 25:211-218.
- English RV, Breitschwerdt EB, Grindem CB, Thrall DE, Gainsburg LA (1988) Zollinger-Ellison syndrome and myelofibrosis in a dog. J Am Vet Med Assoc, 192:1430-1434.
- Feldman BF (2005) Nonregenerative anemia. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6th ed, Elsevier Saunders, St Luis:1908-1917.
- Fox LE, Ford S, Alleman AR, Homer BL, Harvey JW (1993) Aplastic anemia associated with prolonged high-dose trimethoprim-sulfadiazine administration in two dogs. Vet Clin Pathol, 22:89-92.
- Gary AT, Kerl ME, Wiedmeyer CE, Turnquist SE, Cohn LA (2004) Bone marrow hypoplasia associated with fenbendazole administration in a dog. J Am Anim Hosp Assoc, 40:224-229.
- Giger U, Werner LL, Millichamp NJ, Gorman NT (1985) Sulphadiazine-induced allergy in six Doberman Pinschers. J Am Vet Med Assoc, 186:479-484.
- Grindem CB, Stevens JB, Perman V (1985) Morphological classification and clinical and pathological characteristics of spontaneous leukemia in 17 dogs. J Am Anim Hosp Assoc, 21:219-226.
- Harvey JW (2001a) Examination of Blood samples. In: Atlas of Veterinary Hematology, Harvey JW (ed), WB Saunders, Philadelphia:3-20.
- Harvey JW (2001b) Disorders of bone marrow. In: Atlas of Veterinary Hematology. 1st ed, W B Saunders, Philadelphia: 125-161.
- Harvey JW (2001c) Hematopoietic neoplasms. In: Atlas of Veterinary Hematology. 1st ed, W B Saunders, Philadelphia: 163-184.
- Hoening M (1989) Six dogs with features compatible with myelonecrosis and myelofibrosis. J Am Anim Hosp Assoc, 25:335-339.
- Hoff B, Lumsden JH, Valli VEO, Kruth SA (1991) Myelofibrosis: Review of clinical and pathological features in fourteen dogs. Can Vet J, 32:357-361.
- Holland M, Stobie D, Shapiro W (1996) Pancytopenia associated with administration of captopril to a dog. J Am Vet Med Assoc, 208:1683-1686.
- Jacobs G, Calvert C, Kaufman A (1998) Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants. J Am Vet Med Assoc, 212:681-684.
- Jain NC, Blue JT, Grindem CB, Harvey JW, Kociba GJ, Krehbiel JD, Latimer KS, Raskin RE, Thrall MA, Zinkl JG (1991) Proposed criteria for classification of acute myeloid leukemia in dogs and cats. Vet Clin Pathol, 20:63-82.
- Kisseberth WC, MacEwen EG (2001) Complications of cancer and its treatment. In: Small Animal Clinical Oncology. 3rd ed, W B Saunders, Philadelphia:198-232.
- McManus PM (2005) Classification of myeloid neoplasms: a comparative review. Vet Clin Pathol, 34:189-212.
- Morgan RV (1982) Blood dyscrasias associated with testicular tumors in the dog. J Am Anim Hosp Assoc, 18:970-975.
- Mylonakis ME, Koutinas AF, Billinis C, Leontides LS, Kontos V, Papadopoulos O, Rallis T, Fytianou A (2003) Evaluation of cytology in the diagnosis of acute canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a comparison between five methods. Vet Microbiol, 91:197-204.
- Mylonakis ME, Koutinas AF, Breitschwerdt EB, Hegarty BC, Billinis C, Leontides L, Kontos V (2004a) Chronic canine ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): A retrospective study of 19 natural cases. J Am Anim Hosp Assoc, 40:174-184.
- Mylonakis ME, Koutinas AF, Baneth G, Polizopoulou Z, Fytianou A (2004b). Mixed *Ehrlichia canis*, *Hepatozoon canis* and presumptive *Anaplasma phagocytophilum* infection in a dog. Vet Clin Pathol, 33:249-251.
- Mylonakis ME, Koutinas AF, Leontides LS (2006) Bone marrow mastocytosis in dogs with myelosuppressive monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study. Vet Clin Pathol, in press.
- Petanides TA, Mylonakis ME, Koutinas AF (2004) Leukogram interpretation in the dog and cat. J Hel Vet Med Soc, 55:130-135.
- Prasse KW, Crouser D, Beutler E, Walker M, Schall WD (1975) Pyruvate kinase deficiency anemia with terminal myelofibrosis and osteosclerosis in a beagle. J Am Vet Med Assoc, 166:1170-1175.
- Randolph JF, Center SA, Kallfelz FA, Blue JT, Dodds WJ, Harvey JW, Paglia DE, Walsh KM, Shelly SM (1986) Familial nonspherocytic hemolytic anemia in poodles. Am J Vet Res, 47:687-695.
- Raskin RE (1996) Myelopoiesis and myeloproliferative disorders. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 26:1023-1042.
- Reagan WJ (1993) A review of myelofibrosis in dogs. Toxicol Pathol, 21:164-169.
- Saridomichelakis MN, Mylonakis ME, Leontides LS, Koutinas AF, Billinis C, Kontos VI (2005) Evaluation of lymph node and bone marrow cytology in the diagnosis of canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*) in symptomatic and asymptomatic dogs. Am J Trop Med Hyg, 73:82-86.
- Shelly SM (1988) Causes of canine pancytopenia. Compend Contin Educ Pract Vet, 10:9-16.
- Sherding RG, Wilson GP, Kociba GJ (1981) Bone marrow

- hypoplasia in eight dogs with Sertoli cell tumor. *J Am Vet Med Assoc*, 178:497-501.
- Stockhaus C, Slappendel RJ (1998) Haemophagocytic syndrome with disseminated intravascular coagulation in a dog. *J Small Anim Pract*, 39:203-206.
- Stokol T, Randolph JF, Nachbar S, Rodi C, Barr SC (1997) Development of bone marrow toxicosis after albendazole administration in a dog and a cat. *J Am Vet Med Assoc*, 210: 1753-1756.
- Stokol T, Blue JT, French TW (2000) Idiopathic pure red cell aplasia and nonregenerative immune-mediated anemia in dogs: 43 cases (1988-1999). *J Am Vet Med Assoc*, 216:1429-1436.
- Suess RP, Barr SC, Sacre BJ, French TW (1992) Bone marrow hypoplasia in a feminized dog with an interstitial cell tumor. *J Am Vet Med Assoc*, 200:1346-1348.
- Thompson JC, Johnstone AC (1983) Myelofibrosis in the dog: Three case reports. *J Small Anim Pract*, 24:589-601.
- Vail DM, Thamm DH (2005) Hematopoietic tumors. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed, Elsevier Saunders, St Luis:732-747.
- Villiers EJ, Dunn JK (1999) Clinicopathological features of seven cases of canine myelofibrosis and the possible relationship between the histological findings and prognosis. *Vet Rec*, 145: 222-228.
- Walker D, Cowell RL, Clinkenbeard KD, Feder B, Meinkoth JH (1997) Bone marrow mast cell hyperplasia in dogs with aplastic anemia. *Vet Clin Pathol*, 26:106-111.
- Walters JM, Conally HE, Ogilvie GK, Hackett TB, Mazzafero EM (2003) Emergency complications associated with chemotherapeutics and cancer. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 25:676-688.
- Walton RM, Modiano JF, Thrall MA, Wheeler SL (1996) Bone marrow cytological findings in 4 dogs and a cat with hemophagocytic syndrome. *J Vet Intern Med*, 10:7-14.
- Watson ADJ, Wilson JT, Turner OM, Culvenor JA (1980) Phenylbutazone-induced blood dyscrasias suspected in 3 dogs. *Vet Rec*, 107:239-241.
- Weiss DJ, Armstrong PJ (1985) Secondary myelofibrosis in three dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 187:423-425.
- Weiss DJ, Armstrong PJ, Reimann K (1985) Bone marrow necrosis in the dog. *J Am Vet Med Assoc*, 187:54-59.
- Weiss DJ, Adams LG (1987) Aplastic anemia associated with trimethoprim-sulphadiazine and fenbendazole administration in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 191:1119-1120.
- Weiss DJ, Klausner JS (1990) Drug-associated aplastic anemia in dogs: Eight cases (1984-1988). *J Am Vet Med Assoc*, 196:472-475.
- Weiss DJ, Evanson OA, Sykes J (1999) A retrospective study of canine pancytopenia. *Vet Clin Pathol*, 28:83-88.
- Weiss DJ, Smith SA (2000) Primary myelodysplastic syndromes of dogs: A report of 12 cases. *J Vet Intern Med*, 14:491-494.
- Weiss DJ (2001) Cytologic evaluation of benign and malignant hemophagocytic disorders in canine bone marrow. *Vet Clin Pathol*, 30:28-34.
- Weiss DJ, Aird B (2001) Cytological evaluation of primary and secondary myelodysplastic syndromes in the dog. *Vet Clin Pathol*, 30:67-75.
- Weiss DJ (2002) Detecting and diagnosing the causes of canine pancytopenia. *Vet Med*, 97:21-32.
- Weiss DJ, Smith SA (2002) A retrospective study of 19 cases of canine myelofibrosis. *J Vet Intern Med*, 16:174-178.
- Weiss DJ (2003) New insights into the physiology and treatment of acquired myelodysplastic syndromes and aplastic pancytopenia. *Vet Clin Small Anim*, 33:1317-1334.
- Weiss DJ (2005a) Bone marrow necrosis in dogs: 34 cases (1996-2004). *J Am Vet Med Assoc*, 227:263-267.
- Weiss DJ (2005b) Recognition and classification of dysmyelopoiesis in the dog: A review. *J Vet Intern Med*, 19:147-154.