



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
ESPECIALIZACIÓN EN DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO VETERINARIO**

TRABAJO FINAL INTEGRADOR

ALUMNA: Soraya Isabel Dolian

DIRECTOR: Dr. Eduardo Mortola

CODIRECTOR: Dr. Ignacio Cerverizzo

**TITULO: ESTUDIO HEMATOLOGICO EN PACIENTES CANINOS CON ESPLENOMEGALIA
A LOS CUALES SE LES PRACTICO UNA REMOCION QUIRURGICA**

INTRODUCCIÓN

El hemograma y las pruebas de coagulación son determinaciones analíticas de rutina que se realizan como parte del estudio preoperatorio o como escrutinio de alguna enfermedad concreta en el paciente. Cuando detectamos alteraciones en los parámetros analizados, debemos saber cómo interpretarlos, qué valor tienen y reconocer cuándo estará indicada la realización de estudios complementarios, o cuándo será necesario derivar al paciente a otra práctica clínica¹.

El hemograma es un perfil de pruebas utilizado para describir la cantidad y calidad de los elementos celulares presentes en la sangre y de algunas sustancias halladas en el plasma, es un método de detección efectivo en relación con los costos, que detecta muchas anomalías y cuadros patológicos². El hemograma incluye³:

- Recuento de glóbulos rojos
- Hematocrito (Hto)
- Índices hematimétricos
- Hemoglobina (Hb)
- Recuento de leucocitos
- Fórmula leucocitaria relativa
- Fórmula leucocitaria absoluta
- Recuento de plaquetas

Valores de referencia en caninos ^{3 4}

¹ Torrent, EM; Badell Serra I. Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 203-216.

²Merizalde Vanegas. MJ. Determinación de Parámetros Hematológicos, Proteínas Plasmáticas, Valores de Presión Arterial y Electrocardiografía en 300 Caninos Sanos en Bogotá y la Sabana a 2600 msnm. Trabajo de Grado de la Maestría en Ciencias Veterinarias, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad De La Salle, Bogotá, Colombia, 2011.

³ Willard, MD; Tvedten, H; Turnwald, GH. Diagnóstico clínico por métodos de laboratorio en pequeños animales. Ed. Intermédica 2004. p. 11-31

⁴ Clínica Veterinaria y Laboratorio Honorio, Av. Dr. Honorio Pueyrredón 315, C1405BAA CABA.

Hemograma		
Estudio	Unidades	Caninos
Hematocrito	0	35 - 55
Eritrocitos	$\times 10^6/\text{mm}^3$	5 - 8
Leucocitos	$\times 10^3/\text{mm}^3$	5 - 15
Hemoglobina	g/dl	12 - 18
Plaquetas	$\times 10^3/\text{mm}^3$	120 - 500
V.C.M	Fl	64 - 75
Hb.C.M	%	19.5 - 24.5
C.Hb.C.M	g/dl	33 - 36

Factores de coagulación

Los procesos de hemostasia y coagulación son procesos dinámicos y complejos destinados a evitar hemorragias excesivas después de una lesión tisular. En ellos intervienen el endotelio vascular, las plaquetas y distintas proteínas plasmáticas (factores de la coagulación) que se activan de forma secuencial. El sistema fibrinolítico reacciona de forma coordinada para hacer que el trombo quede localizado solo en el sitio de la lesión. Los trastornos de la coagulación aparecen cuando se altera cualquiera de las partes que intervienen en estos procesos⁵.

El mecanismo de coagulación puede ser dividido en tres partes: vías intrínseca, extrínseca y común.

La vía intrínseca incluye a los factores XII, XI, IX y VIII, es activada por el contacto del plasma con una superficie no endotelial como el colágeno subendotelial del vaso sanguíneo. Las plaquetas activadas son importantes en la formación del coagulo ya que proveen una superficie de fosfolípidos cargada en forma negativa, sobre la cual pueden ensamblarse los factores de la coagulación. Esta

⁵ Torrent, op.cit., 2012, p. 203-216.

superficie es llamada actividad coagulante plaquetaria. En una trombocitopenia el proceso de coagulación es más lento.

La actividad coagulante plaquetaria actúa en los factores IX y VIII como un complejo en la vía intrínseca. El factor IX activado en este complejo interactúa con otros complejos de factores X, V y actividad coagulante plaquetaria en la vía común.

La vía extrínseca evalúa el factor VII además de la vía común, que es la misma para las vías intrínseca y extrínseca, y lleva a la formación de un coágulo de fibrina⁶. La vía común está conformada por los factores X, V, protrombina y fibrinógeno.

El Tiempo de protrombina (TP) evalúa las vías extrínseca y común y es usado junto con el Tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT) o (TTP). Este último, es la prueba más sensible para la vía intrínseca, y además de la vía común, este factor evalúa todos los factores de coagulación excepto al VII⁷.

Valores de referencia en caninos^{7 8}

Coagulograma		
Estudio	Unidades	Caninos
Rec. de Plaquetas	$\times 10^3/\text{mm}^3$	120 -500
TP	Seg	5 a 9
KPTT.	Seg	8 - 20

El bazo, junto a los ganglios linfáticos, constituye la principal fuente de células inmunológicas y del sistema mononuclear-fagocitario del organismo. Además de su actividad inmunológica, el bazo interviene en los mecanismos de hematopoyesis, filtración y fagocitosis, almacenamiento de hematíes y plaquetas, eliminación de células sanguíneas o inclusiones intraeritrocitarias y metabolismo férrico. Aunque las enfermedades esplénicas son frecuentes en la especie canina, la prevalencia real se

⁶ Coagulación Sanguínea - The Medical Biochemistry Page. <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/blood-coagulation-sp.php>

⁷ Willard, op.cit., 2004. p. 11-31

⁸ Clínica Veterinaria y Laboratorio Honorio, op.cit.

desconoce, ya que no todos los procesos esplénicos desarrollan sintomatología y, cuando lo hacen, es difícil determinar si dicha sintomatología está producida directamente por la enfermedad esplénica o si, por el contrario, la afectación del bazo es una consecuencia más de la enfermedad primaria⁹.

Dentro de las lesiones del bazo se puede hacer una clasificación general que abarca^{10 11}:

- Tumores primarios
- Tumores metastásicos
- Causas no neoplásicas de esplenomegalia

Tumores primarios:

- 1) Hemangioma: Es una neoplasia endotelial benigna, puede presentarse como una masa única o como nódulos múltiples.
- 2) Hemangiosarcoma: Neoplasia vascular maligna, se presenta como una enfermedad multicéntrica que involucra al bazo, pulmón, hígado y en la aurícula derecha. En el bazo, suelen ser más agresivos que sus homólogos cutáneos. Cuando genera necrosis y hemorragia puede resultar muy difícil de distinguir de un hematoma esplénico. Metastatiza por implantación directa tras su fragmentación, o por vía sanguínea especialmente a pulmón. La alta agresividad local y distante le confiere un mal pronóstico, especialmente si se fragmenta.
- 3) Tumores mesenquimáticos no angiomasos: En el bazo se desarrolla un espectro amplio de tumores mesenquimatosos malignos (liposarcoma, sarcomas indiferenciados, fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, sarcoma histiocítico, sarcoma mesenquimal mixto, mixosarcoma, osteosarcoma), la mayoría derivados del estroma del órgano. En general, sin embargo, suelen ser tumores más agresivos a nivel local, de manera que la esplenotomía puede resultar curativa en la mayoría de casos.

⁹ Martínez de Merlo, E; Casado Díaz JI; Oberhuber Nieto P. Enfermedad esplénica nodular: diagnóstico diferencial. Oncología. Web Page del Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid, España <http://www.colvema.org/pdf/1117enfesplen..pdf>

¹⁰ Valli, V.E.O.; Kiupel, M.; Bienzle, D. Hematopoietic system. In: Jubb KVf, Kennedy PC, Palmer N: "Pathology of Domestic Animals". 6th ed. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2016.

¹¹Donald J. Meuten (Editor). Tumors in Domestic Animals, 5th Edition, USA. 2016

- 4) Neoplasias linfocíticas o mieloproliferativas: Estos trastornos incluyen la policitemia, la mielofibrosis con metaplasia mielóide, la leucemia mielóide crónica y el linfoma. El linfoma multicéntrico es quizá la forma más frecuente en el perro. La presentación habitual es una linfadenomegalia periférica bilateral simétrica, con ganglios de superficie lisa y movilidad al tacto.

Tumores metastásicos:

- 1) Mastocitoma: se origina a partir de las células cebadas y es una neoplasia maligna común en el perro, abarcando aproximadamente el 20 al 25% de las neoplasias cutáneas y subcutáneas de esta especie. La presentación en bazo, hígado y medula ósea, generalmente es representación de enfermedad metastásica de una neoplasia primaria de comportamiento agresivo, aunque llega a presentarse de manera independiente (mastocitosis diseminada).
- 2) Metástasis de melanomas: Los melanomas suponen el 3% del total de neoplasias y más del 7% de los tumores malignos en el perro. Las localizaciones más habituales incluyen la boca (56%), labios (23%), piel (11%), dedos (8%) y otras localizaciones (2%, incluyendo el ojo). El principal foco de metástasis es el ganglio linfático regional, seguido por el pulmón y el bazo.

Causas no neoplásicas de esplenomegalia:

- 1) Hiperplasia nodular: Proliferación reactiva, solitaria o múltiple, del tejido linfoide esplénico. Puede ser idiopática o estar favorecida por cualquier tipo de estímulo antigénico que induzca reactividad en la pulpa blanca del bazo. Citológicamente puede mostrar criterios de malignidad pero es una lesión reactiva. Aun así, se manifiesta porqué el carácter expansivo favorece un cierto grado de secuestro vascular y trombocitopenia, aunque tiene escaso significado clínico.
- 2) Hematomas: Es un trastorno de difícil diagnóstico debido a su carácter multifactorial. Algunas lesiones que pueden producir un hematoma esplénico incluyen: una hiperplasia linfoide que genere mucha compresión, un traumatismo, la fragmentación o involución de una neoplasia vascular, una retracción incompleta tras un cuadro de shock o un infarto esplénico.
- 3) Trombosis e infarto: Los infartos esplénicos con frecuencia ocurren en la anemia de células falciformes como resultado del bloqueo de los sinusoides esplénicos por los eritrocitos deformes. Otras causas de infartos esplénicos son la esplenomegalia masiva de cualquier

etiología, principalmente secundaria a hematopoyesis esplénica, leucemia mieloide crónica y mielofibrosis primaria.

- 4) Esplenomegalia congestiva: Puede verse en animales con hipertensión portal, fallo cardíaco derecho, torsión esplénica o trombosis de las venas esplénica o portal. En todos estos casos el bazo aparece con su vascularización muy marcada.
- 5) Hematopoyesis extramedular: Sucede cuando la demanda de células sanguíneas es alta y las células indiferenciadas pluripotenciales del bazo, pueden diferenciarse para la hematopoyesis. La hematopoyesis extramedular esplénica sucede más frecuentemente con anemias crónicas hemolíticas o hipoplásicas, pancitopenias debidas a mielofibrosis o inflamaciones crónicas.
- 6) Torsión esplénica: La torsión esplénica, o torsión del bazo, se puede producir por sí misma, o por causa del síndrome de dilatación gástrica.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Analizar los valores hemáticos a partir de pacientes con esplenomegalia a los cuales se les practicó una remoción quirúrgica.

Objetivos específicos

- Determinar los valores del hemograma y tiempos de coagulación en caninos con esplenomegalia de origen neoplásica a los cuales se les practicó una remoción quirúrgica, previo a la cirugía.
- Determinar los valores del hemograma y tiempos de coagulación en caninos con esplenomegalia de origen neoplásica a los cuales se les practicó una remoción quirúrgica, previo a la cirugía.
- Analizar estadísticamente los datos.

HIPÓTESIS

- Las esplenomegalias y la remoción quirúrgica del bazo afectan los valores del hemograma y el tiempo de coagulación.

MATERIALES Y METODOS

Se procesaron 70 muestras de bazo de caninos, provenientes de la Clínica Veterinaria y Laboratorio Honorio, ubicada en el barrio de Caballito, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Todos los caninos que integran el presente estudio poseen su historia clínica con diagnóstico de alguna de las enfermedades esplénicas previamente detalladas, y seguimiento clínico quirúrgico previo y posterior a la cirugía.

El hemograma se realizó con un contador hematológico automático Abacus Junior Vet, verificándose manualmente los hematocritos, el recuento de plaquetas y las formulas leucocitarias.

Para la hemostasia se realizaron las pruebas de TP y KPTT con un coagulómetro Coatron M1.

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante EpiInfo V.7 y Openepi.

La realización del diagnóstico histopatológico no forma parte de este estudio, y la práctica estuvo a cargo de la Dra. Mirta Chávez, patóloga con laboratorio privado y ex docente en la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires.

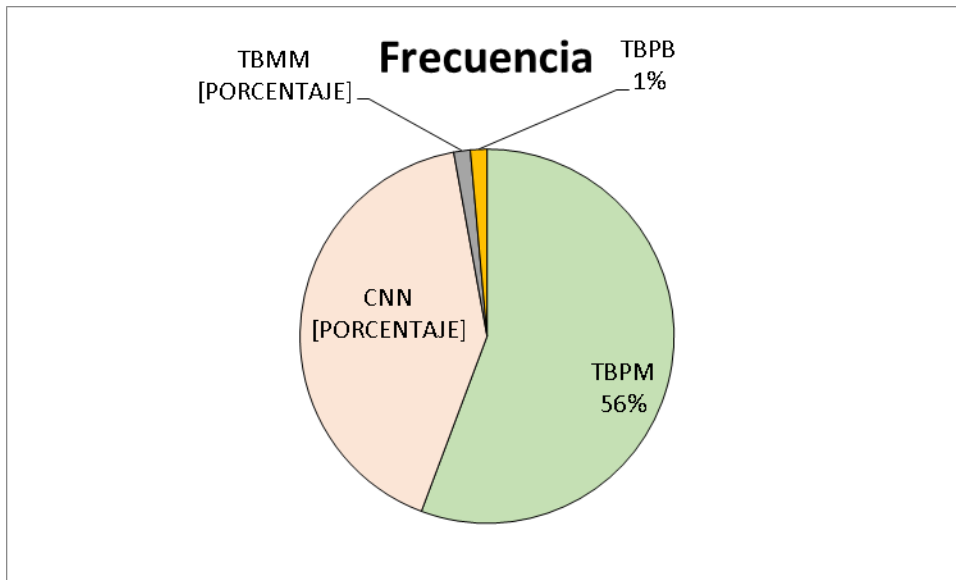
RESULTADOS

De los 70 caninos incluidos en este estudio, 40 (57%) presentaron neoplasias esplénicas malignas, solo 1 (1,5%) neoplasia esplénica benigna y 29 (41,5%) fueron diagnosticados como causas no neoplásicas de esplenomegalia (Grafico 1).

De los 40 caninos con neoplasias malignas, solo 1 de ellos fue un tumor metastásico y los 39 restantes fueron clasificados como tumores primarios e incluidos en el análisis. De estos últimos, 25 (64%) fueron hemangiosarcomas; 7 (18%) linfomas; 2 (5%) sarcomas poco diferenciados; 2 (5%) sarcomas de células reticulares; 1 (2,5%) carcinoma hepatocelular; 1 (2,5%) fibroleiosarcoma y 1 (2,5%) leiomiomasarcoma (Anexo 1).

De los 29 caninos con causas no neoplásicas de esplenomegalia, 16 (55%) fueron diagnosticados con desorden hemodinámico; 6 (20%) con hiperplasia nodular; 3 (10%) con hiperplasia folicular esplénica; 2 (8%) con esplenitis; 1 (3,5%) caso con hiperplasia folicular asociada a desorden hemodinámico y 1 (3,5%) con infarto de bazo (Anexo 2).

Gráfico 1: Frecuencia de resultados histopatológicos de masas esplénicas de los 70 caninos incluidos en este estudio.



TBMM: tumores de bazo metatásicos malignos

TBPB: tumores de bazo primarios benignos

TBPM: tumores de bazo primarios malignos

CNN: Causas no neoplásicas de esplenomegalia o masa esplénica.

Debido a la baja frecuencia de caninos diagnosticados con TBMM (1 caso) y con TBPB (1 caso) estos datos no fueron analizados.

Análisis del hemograma en los caninos con tumores de bazo primarios malignos (TBPM).

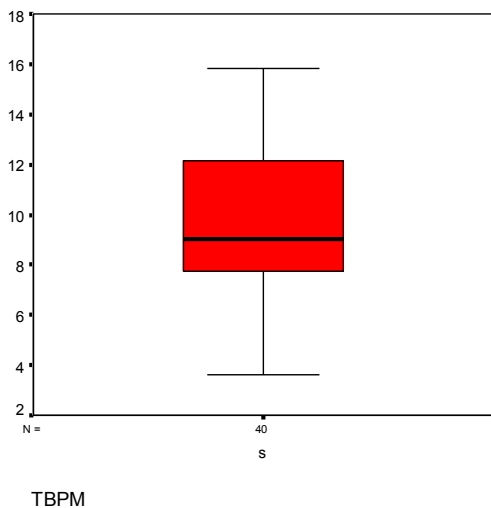
A continuación, se detalla el análisis estadístico de los diferentes parámetros hematológicos analizados al momento de la admisión en el laboratorio:

Hemoglobina

Tabla 1: Análisis del valor de Hemoglobina en caninos con TBPM

Media	9,7775	
Error estándar	0,48549	
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	8,7955
	Límite superior	10,7595
Mediana	9,0500	
Desvío	3,07050	
Mínimo	3,60	
Máximo	15,80	
Rango	12,20	

Gráfico 1: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote de los valores de Hemoglobina en caninos con TBPM



Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia a los valores de hemoglobina en los TBPM, se observa que la media y sus IC95% ($8,79 < \mu < 10,75$) no coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($12 < \mu < 18$). Al aplicar la prueba de t de Student con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre Hb de caninos con TBPM y caninos normales son significativas ($t=-10,75$, $p < 0,001$).

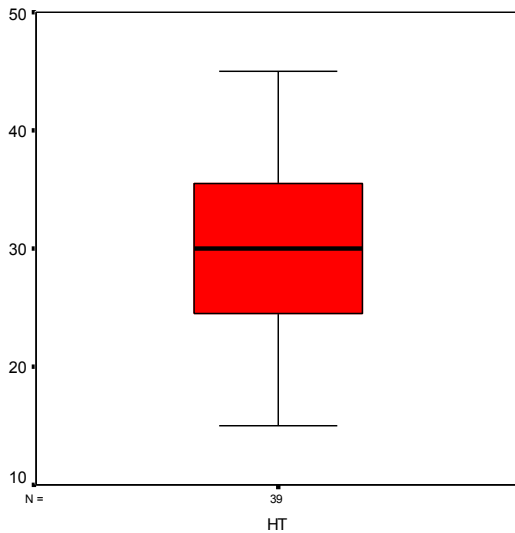
Hematocrito

Tabla 2: Análisis del valor de Hematocrito en caninos con TBPM

Media	30,0
-------	------

Error estándar		1,24
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	27,47
	Límite superior	32,53
Mediana		30,00
Desvío		7,80
Mínimo		15,00
Máximo		45,00
Rango		30,00

Gráfico 2: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote de los valores de Hematocrito en caninos con TBPM



Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia a los valores de hematocrito en los TBPM, se observa que la media y sus IC95% ($27,47 < \mu < 32,53$) no coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($35 < \mu < 55$). Al aplicar la prueba de t de Student con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre Hto de caninos con TBPM y caninos normales son significativas ($t= -12, p < 0,001$).

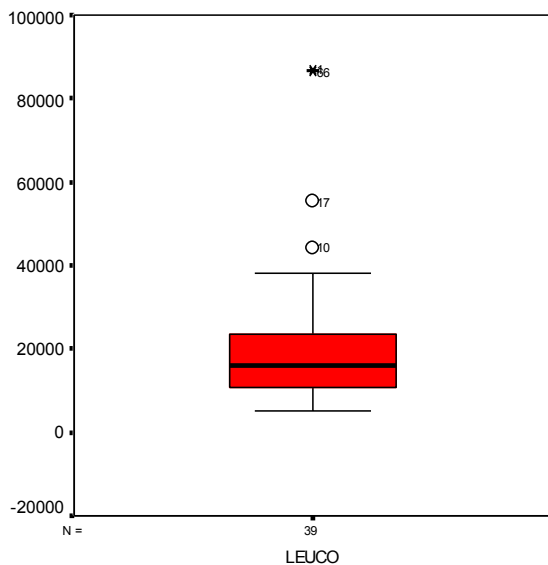
Conteo de leucocitos

Tabla 3: Análisis conteo de leucocitos en caninos con TBPM

Media	21921,03
-------	----------

Error Estándar		2992,11
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	15863,81
	Límite superior	27978,24
Media recortada al 5%		19230,34
Mediana		16060,00
Desv. típ.		18685,73
Mínimo		5040,00
Máximo		87020,00
Rango		81980,00

Gráfico 3: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote del conteo de leucocitos en caninos con TBPM



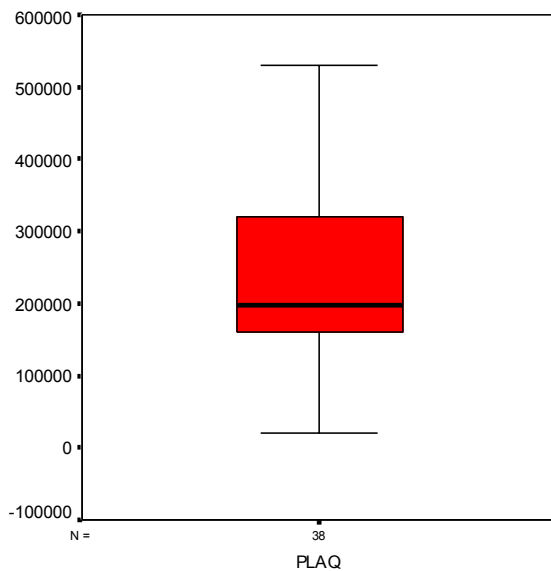
Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia al conteo de leucocitos, se observa que la media y sus IC95% ($15863,81 < \mu < 27978,24$) no coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($5000 < \mu < 15000$). Al aplicar la prueba de t de Student con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre el conteo de leucocitos de caninos con TBPM y caninos normales son significativas ($t=3,98$, $p<0,001$).

Conteo de plaquetas

Tabla 4.: Análisis del conteo de plaquetas en caninos con TBPM

Media	231710,5	
Error estándar	19797,84	
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	191596,30
	Límite superior	271824,75
Media recortada al 5%	227108,18	
Mediana	198000,00	
Desvío	122042,063	
Mínimo	20000,00	
Máximo	531000,0	
Rango	511000,0	

Gráfico 4: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote del conteo de plaquetas en caninos con TBPM



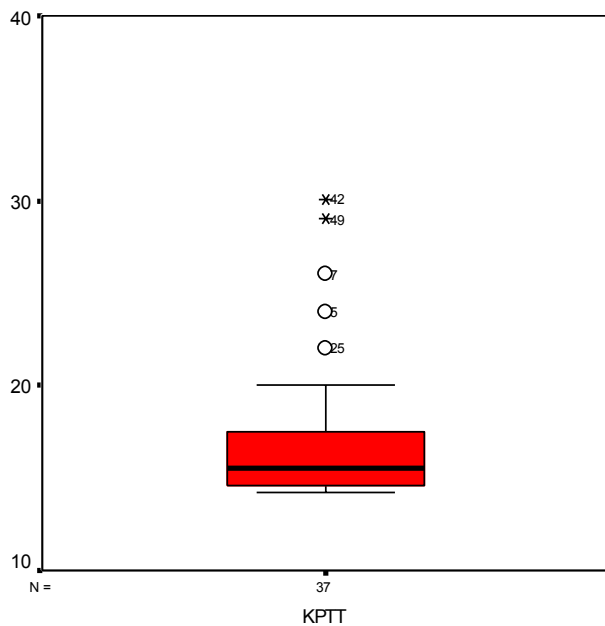
Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia al conteo de Plaquetas se observa que la media y sus IC95% ($191596,30 < \mu < 271824,75$) coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($120000 < \mu < 500000$). Al aplicar la prueba de t de Student con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre el conteo de plaquetas de caninos con TBPM y caninos normales son significativas ($t= -3,95$, $p < 0,001$).

Tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT)

Tabla 5: Análisis del tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT) en caninos con TBPM

Media		17,1784
Error estándar		0,66
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	15,8310
	Límite superior	18,5257
Mediana		15,5000
Desvío		4,04098
Mínimo		14,20
Máximo		30,10
Rango		15,90

Gráfico 5: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote del tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT) en caninos con TBPM



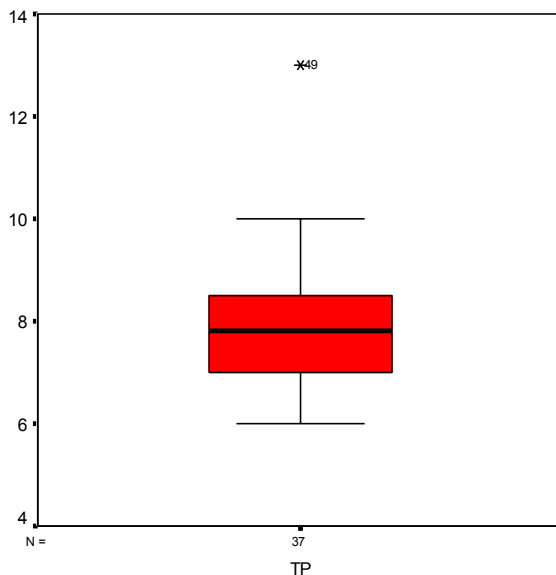
Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia al tiempo KPTT se observa que la media y sus IC95% ($15,8 < \mu < 18,5$) no coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($8 < \mu < 20$). Al aplicar la prueba de t de Student con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre KPTT de caninos con TBPM y caninos normales son significativas ($t= 4,78$ $t < 0,001$).

Tiempo de protrombina

Tabla 6: Análisis del tiempo de protrombina en caninos con TBPM

Media		7,9297
Error estándar		0,21
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	7,5097
	Límite superior	8,3498
Mediana		7,8000
Desvío		1,25982
Mínimo		6,00
Máximo		13,00
Rango		7,00

Gráfico 6: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote del tiempo de protrombina en caninos con TBPM



Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia al TP, se observa que la media y sus IC95% ($7,51 < \mu < 8,35$) coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($5 < \mu < 9$). Al aplicar la prueba de t de Student con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre TP de caninos con TBPM y caninos normales son significativas ($t=4,48$, $p < 0,001$).

Análisis del hemograma en los caninos con causas no neoplásicas de esplenomegalia o masa esplénica (CNN)

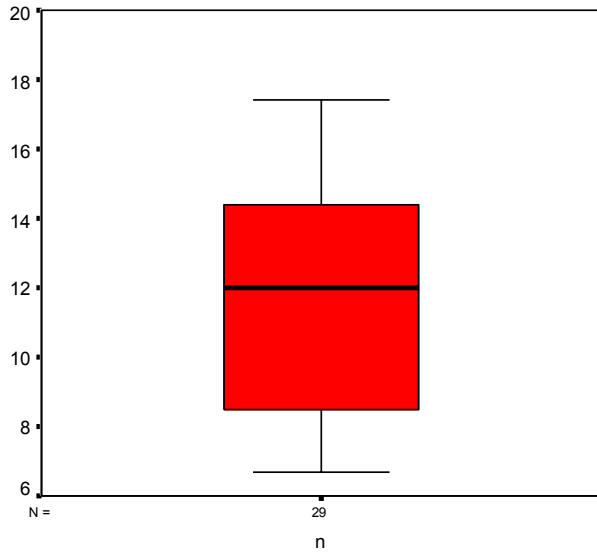
A continuación se detalla el análisis estadístico de los diferentes parámetros hematológicos analizados al momento de la admisión en el laboratorio:

Hemoglobina.

Tabla 7: Análisis del valor de Hemoglobina en caninos con CNN

Media	11,6138	
Error estándar	0,55970	
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	10,4673
	Límite superior	12,7603
Mediana	12,0000	
Varianza	9,085	
Desvío	3,01410	
Mínimo	6,70	
Máximo	17,40	
Rango	10,70	

Gráfico 7: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote de los valores de Hemoglobina en caninos con CNN



Hemoglobina, Masas no tumorales

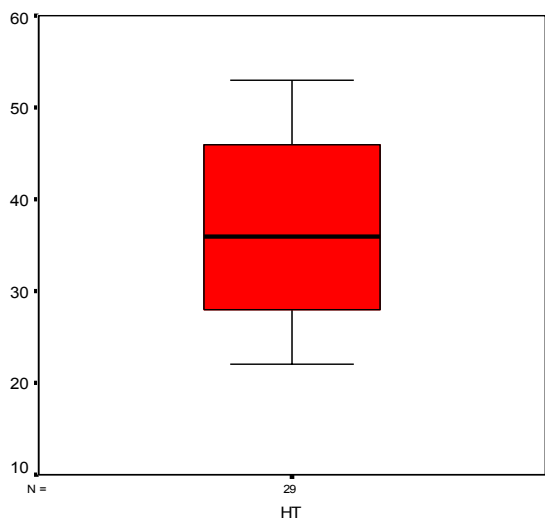
Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia a los valores de hemoglobina en los TBPM, se observa que la media y sus IC95% ($10,46 < \mu < 12,76$) no coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($12 < \mu < 18$). Al aplicar la prueba de t de Student con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre Hb de caninos con TBPM y caninos normales son significativas ($t=-6,05$, $p < 0,001$).

Hematocrito.

Tabla 8: Análisis del valor de Hematocrito en caninos con CNN

Media		37,31
Error estándar		1,75
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	33,7
	Límite superior	40,9
Mediana		36
Desvío		9,5
Mínimo		22
Máximo		53
Rango		31

Gráfico 8: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote de los valores de Hematocrito en caninos con CNN



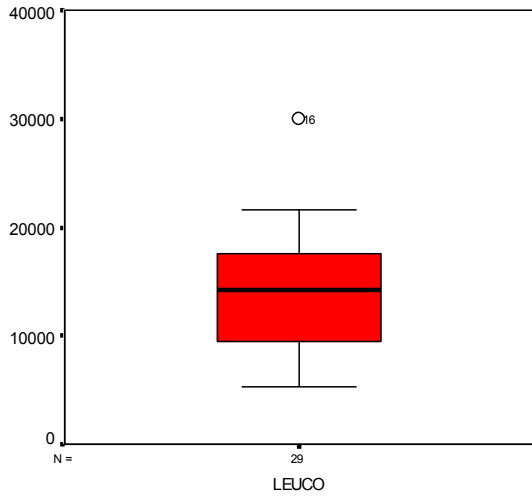
Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia a los valores de hematocrito en los CNN, se observa que la media y sus IC95% ($33,47 < \mu < 40,9$) no coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($35 < \mu < 55$). Al aplicar la prueba de t de Student con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre Hto de caninos con CNN y caninos normales son significativas ($t= -4,37, p < 0,001$).

Conteo de leucocitos

Tabla 9: Análisis conteo de leucocitos en caninos con CNN

Media		13916
Error estándar		1067
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	11730
	Límite superior	16103
Mediana		14200
Desvío		5748
Mínimo		5350
Máximo		29930
Rango		24580

Gráfico 9: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote del conteo de leucocitos en caninos con CNN



Leuco en MNNE

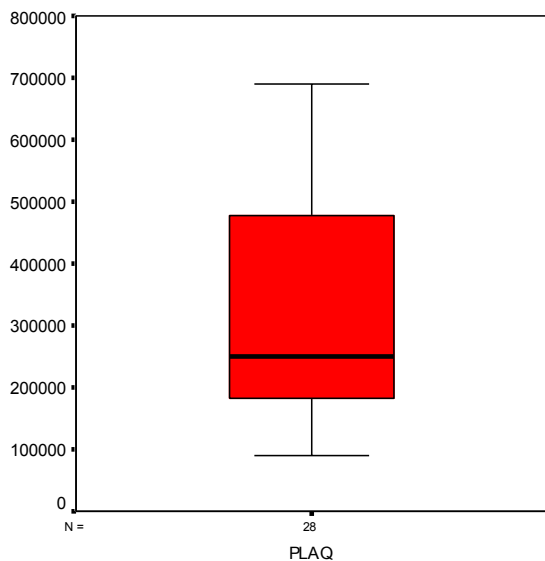
Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia al conteo de leucocitos, se observa que la media y sus IC95% ($11730 < \mu < 16103/\text{mm}^3$) no coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($5 < \mu < 15 \times 10^3/\text{mm}^3$). Al aplicar la prueba de t de Student, con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre el conteo de leucocitos de caninos con CNN y caninos normales son significativas ($t=3,669, p=0,001$).

Conteo de plaquetas

Tabla 10: Análisis del conteo de plaquetas en caninos con CNN

Media		300344
Error estándar		30996
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	236852
	Límite superior	363837
Mediana		243000
Desvío		166918
Mínimo		45000
Máximo		689000
Rango		644000

Gráfico 10: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote del conteo de plaquetas en caninos con CNN



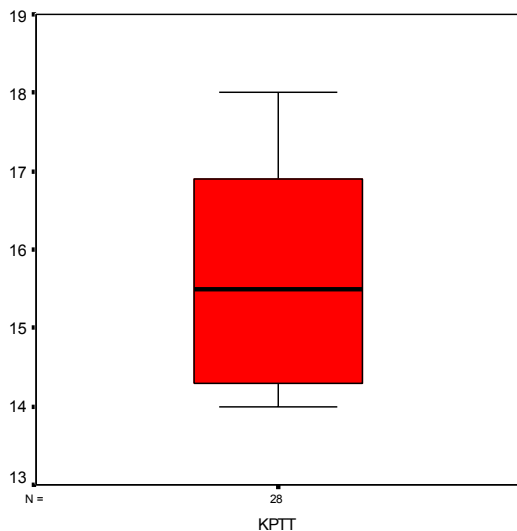
Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia al conteo de Plaquetas se observa que la media y sus IC95% ($236852 < \mu < 363837/\text{mm}^3$) coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($120000 < \mu < 500000/\text{mm}^3$). Al aplicar la prueba de t de Student con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre el conteo de plaquetas de caninos con CNN y caninos normales no son significativas ($t=-0,311$, $p=0,76$).

Tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT)

Tabla 11: Análisis del tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT) en caninos con CNN

Media		15,63
Error estándar		0,25
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	15,11
	Límite superior	16,15
Mediana		15,5
Desvío		1,33
Mínimo		14
Máximo		18
Rango		4

Gráfico 11: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote del tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT) en caninos con CNN



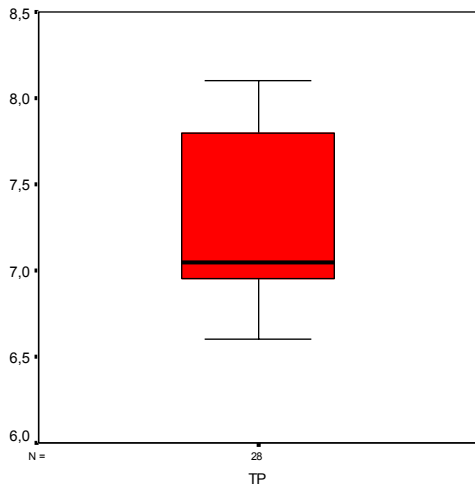
Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia KPTT se observa que la media y sus IC95% ($15,11 < \mu < 16,5$) coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($8 < \mu < 20$). Al aplicar la prueba de t de Student con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre KPTT de caninos con CNN y caninos normales son significativas ($t= 6,448$ $p < 0,001$).

Tiempo de protrombina

Tabla 12: Análisis del tiempo de protrombina en caninos con CNN

Media		7,29
Error estándar		0,089
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	7,10
	Límite superior	7,47
Mediana		7,05
Desvío		0,47
Mínimo		6,60
Máximo		8,10
Rango		1,50

Gráfico 12: Análisis mediante Gráfico de diagrama de caja y bigote del tiempo de protrombina en caninos con CNN



Del análisis de los datos presentados podemos concluir que en referencia al TP, se observa que la media y sus IC95% ($7,10 < \mu < 7,47$) no coinciden con la media e IC95% de caninos considerados sanos ($5 < \mu < 9$). Al aplicar la prueba de t de Student con un nivel de significación $p=0,05$, se observa que las diferencias entre TP de caninos con CNN y caninos normales son significativas ($t=3,26$, $p=0,003$).

DISCUSION

Los trastornos esplénicos más comúnmente hallados en caninos son la distorsión nodular o el agrandamiento difuso (esplenomegalia)¹². Los nódulos o masas esplénicas pueden tener un origen neoplásico o no neoplásico, aunque la mayoría de los estudios concluyen que un alto porcentaje de masas esplénicas corresponden a neoplasias (45 al 75% de los casos), siendo el hemangiosarcoma el más documentado. Sin embargo, se requiere de una cuidadosa diferenciación microscópica de otros dos tipos de lesiones esplénicas detectadas, el hematoma y el hemangioma¹³.

Otro tipo de nódulo esplénico es la hiperplasia nodular linfoide, que es más común en perros, pero también documentada en ganado vacuno y ovino¹⁴. Varios signos clínicos se observan en estas

¹² Couto, CG. Lymphadenopathy and splenomegaly. En Nelson, RW y Couto, CG (ed): Small animal internal medicine (4ª ed). Mosby Elsevier, St.Louis. 2009. p. 1260-1270.

¹³ Martínez de Merlo, op.cit., <http://www.colvema.org/pdf/1117enfesplen..pdf>

¹⁴ Bettini, G; Mandrioli, L; Brunetti, B; Marcato, PS. Canine Splenic Pathology: a Retrospective Study of 109 Surgical Samples, with Special Emphasis on Fibrohistiocytic Nodules. European Journal of Veterinary Pathology, 7, 3. 2001.

enfermedades pero la debilidad, el letargo y la depresión son comunes y acompañados de alteraciones en el hemograma y la coagulación sanguínea¹⁵.

El diagnóstico completo de un paciente con una masa esplénica, además de estudios por imágenes, debe incluir la hematología, bioquímica sérica y pruebas de coagulación. Los resultados de estas determinaciones, así como el patrón de crecimiento del tumor, pueden orientar la naturaleza de la masa, pero siempre será necesario recurrir al estudio citológico o histopatológico para llegar a un diagnóstico definitivo^{16, 17}.

El predominio de hemangiosarcoma (HSA) dentro de las enfermedades tumorales es una conclusión común en todos los estudios, otros tumores esplénicos incluyen linfomas, leiomiomas, fibrosarcomas, osteosarcomas, histiocitomas y otros sarcomas¹⁸. La bibliografía reporta que, en los HSA, el 70% de los casos presentan anemia acompañada de alteraciones morfológicas de los hematíes, y en un 50% de los casos aparece neutrofilia con desviación a la izquierda y monocitosis (como consecuencia de la necrosis o hemorragia tumoral, la hemólisis intravascular o la coagulación intravascular diseminada (CID); además, en un 50% de los casos aparece trombocitopenia que puede ser consecuencia del consumo periférico en el curso de la CID¹⁹. La realización de pruebas de coagulación es esencial en pacientes con sospecha de HSA, según la bibliografía, aproximadamente un 50% de los perros con este tumor presentan alteraciones en la coagulación, generalmente por el desarrollo de una CID, que en su etapa terminal se acompaña de disminución en el número de leucocitos²⁰. En nuestros estudios existen diferencias significativas en todos los parámetros estudiados, tanto en el hemograma como en el tiempo de coagulación, correlacionando estos resultados con la función del bazo como un órgano fuertemente relacionado con la hematopoyesis y el

¹⁵Day, MJ; Lucke, VM; Pearson, H. A review of pathological diagnoses made from 87 canine splenic biopsies. *Journal of Small Animal Practice*, 36: 426-433. 1995.

¹⁶Martínez de Merlo, EM. Citología esplénica. En: Martínez de Merlo, EM (ed). *Atlas de citología clínica del perro y del gato* (1ª ed). Servet, Zaragoza. 2008. P. 132-146.

¹⁷Dobson, JM. Tumours of the spleen. En Dobson, JM y Lascelles, BDX (ed): *Manual of canine and feline oncology* (2ª ed). BSAVA. 2003. p. 293-296.

¹⁸Ettinger, S. Essential tips for splenic masses. Ontario Veterinary Medical Association Conference & Trade Show, Westin Harbour Castle, Toronto, Ontario, January 26–28, 2017. p. 101.

¹⁹Hammond, TN; Pesillo-Crosby, SA. Prevalence of hemangiosarcoma in anaemic dogs with a splenic mass and hemoperitoneum requiring a transfusion: 71 cases (2003-2005). *Journal of Animal Veterinary Medical Association*, 232, 4: 553-558. 2008.

²⁰Clifford, CA; Hughes, D; C; Beal, MW; Mackin AJ; Henry, CJ. Shofer, FS.; Sorenmo, KU. Plasma Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations in Healthy Dogs and Dogs with Hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15:131–135. 2001.

metabolismo de los hematíes. El hemangiosarcoma es un tumor invasivo del endotelio vascular y la hemorragia asociada puede ser muy grave, lo que explicaría las menores concentraciones de sólidos totales y los bajos recuentos de plaquetas en el momento de ingreso al hospital²¹. Estudios previos realizados por otros autores²² se correlacionan con nuestros hallazgos, donde la mayor frecuencia de hemangiosarcoma es en machos y un mayor riesgo para el Ovejero Alemán y perros de gran tamaño. Además, los hemangiosarcomas generalmente se desarrollan en perros mayores de 6 años (mediana de 10 años)²³, en nuestro caso la edad promedio superó los 11 años. Los hallazgos de laboratorio como anemia, trombocitopenia y anomalías de la coagulación fueron comunes y similares a los reportados en la literatura²⁴.

Un porcentaje significativo de pacientes con masas esplénicas se presentan a la consulta con un cuadro agudo de colapso por rotura del órgano y consecuente hemorragia. Descartado el hemangiosarcoma, normalmente se trata de hematomas de gran volumen, o incluso hiperplasia nodular con rotura en la circulación microvascular²⁵. En casos graves, el animal puede ingresar en estado de shock hipovolémico²⁶. En los pacientes de este estudio, un porcentaje elevado (35%) corresponde a hiperplasia nodular, observándose alteraciones en las pruebas de coagulación, con alargamiento en el KPTT y el TP. El 44% de los caninos tiene valores de Hb menores a 12 g/dl y sus hematocritos menores a 35. Sin embargo, no se presentaron diferencias significativas en el número de plaquetas, debido probablemente al tratamiento con corticoides previo a la cirugía. En nuestro estudio de CNN en caninos, no se hallaron diferencias en cuanto a sexo y solo la mitad corresponde a perros de raza grande, pero con un alto peso corporal y una edad promedio mayor a los 10 años, a diferencia de lo reportado por otros autores que lo diagnostican en perro más jóvenes²⁷.

En este trabajo hemos analizado el diagnóstico de las masas esplénicas de tratamiento quirúrgico tanto neoplásicas como no neoplásicas, asociándolo con las alteraciones en el hemograma y tiempos de la coagulación. El hemograma y la bioquímica de los caninos con una masa esplénica

²¹ Hammond, op.cit., 2008.

²² Prymak, C; McKee, LJ; Goldschmidt, MH; et al. Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases (1985). *Journal of Animal Veterinary Medical Association*, 193:706–712. 1988.

²³ Hammond, op.cit., 2008.

²⁴ Bettini, op.cit., 2001.

²⁵ Martínez de Merlo, op.cit., <http://www.colvema.org/pdf/1117enfesplen..pdf>

²⁶ Day, op.cit., 1995.

²⁷ O'Brien, RT; Autran de Morais, H. Enfermedades no neoplásicas del bazo. En: Ettinger, SJ, Feldman, EC: *Tratado de medicina interna veterinaria: enfermedades del perro y el gato* (6ª ed).. Elsevier. 2007. p.1945- 1951.

varían mucho dependiendo la naturaleza de la lesión, debido a la fuerte influencia del bazo en los parámetros analíticos, sobre todo en el hemograma. Estas pruebas son esenciales en esplenomegalias difusas de origen inflamatorio, infeccioso, inmunomediado o neoplásico. Hematológicamente, la única alteración existente que puede ser útil para el diagnóstico de enfermedades esplénicas es un aumento de los eritrocitos nucleados en la sangre periférica. El número de plaquetas es muy variable, sin poseer un patrón definido, mientras que el recuento de eritrocitos suele ser normal o menor, anemia que se asocia a la hemorragia aguda causada por algún traumatismo sobre el bazo o por la ruptura de un hematoma esplénico. Sin embargo, si existe anemia, ruptura esplénica, eritrocitos nucleados aumentados o morfología sanguínea anormal, en conjunto con ruptura esplénica, existe mayor probabilidad de que la enfermedad presente en el bazo sea del tipo neoplásica^{28 29 30}.

En el caso del hemograma en pacientes con HSA presenta alteraciones específicas, lo que puede ser fundamental para el diagnóstico diferencial con otras masas de naturaleza cavitaria benignas (hematomas o hemangiomas)³¹. Este estudio tiene por finalidad brindar al clínico veterinario una serie de parámetros importantes a la hora de evaluar la clínica quirúrgica canina en las enfermedades de bazo.

²⁸ Autran de Morais H, O'Brien RT. Non-neoplastic diseases of the spleen. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. Textbook of veterinary internal medicine. Elsevier Saunders WB; 2007. p. 1944-1951.

²⁹ Fossum TW. Cirugía del sistema hemolinfático. In: Cirugía en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica; 1999. p. 483-500.

³⁰ Johnson KA, Powers BE, Withrow SJ, Sheetz MJ, Curtis CR, Wrigley RH. Splenomegaly in dogs: predictors of neoplasia and survival after splenectomy. J Vet Intern Med. 1989; 3:160-166.

³¹ Martínez de Merlo, op.cit., <http://www.colvema.org/pdf/1117enfesplen..pdf>

BIBLIOGRAFÍA

- Autran de Morais, H; O'Brien, RT. Non-neoplastic diseases of the spleen. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. Textbook of veterinary internal medicine. Elsevier Saunders WB; 2007. p. 1944-1951.
- Bettini, G; Mandrioli, L; Brunetti, B; Marcato, PS. Canine Splenic Pathology: a Retrospective Study of 109 Surgical Samples, with Special Emphasis on Fibrohistiocytic Nodules. European Journal of Veterinary Pathology, 7: 3-5. 2001.
- Clifford, CA; Hughes, D; C; Beal, MW; Mackin AJ; Henry, CJ. Shofer, FS.; Sorenmo, KU. Plasma Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations in Healthy Dogs and Dogs with Hemangiosarcoma. Journal of Veterinary Internal Medicine, 15:131-135. 2001.
- Clínica Veterinaria y Laboratorio Honorio, Av. Dr. Honorio Pueyrredón 315, C1405BAA CABA
Coagulación Sanguínea - The Medical Biochemistry Page.
<https://themedicalbiochemistrypage.org/es/blood-coagulation-sp.php>
- Couto, CG. Lymphadenopathy and splenomegaly. En Nelson, RW y Couto, CG (ed): Small animal internal medicine (4ª ed). Mosby Elsevier, St.Louis. 2009. p. 1260-1270.
- Day, MJ; Lucke, VM; Pearson, H. A review of pathological diagnoses made from 87 canine splenic biopsies. Journal of Small Animal Practice, 36: 426-433. 1995.
- Dobson, JM. Tumours of the spleen. En Dobson, JM y Lascelles, BDX (ed): Manual of canine and feline oncology (2ª ed). BSAVA. 2003. p. 293-296.
- Ettinger, S. Essential tips for splenic masses. Ontario Veterinary Medical Association Conference & Trade Show, Westin Harbour Castle, Toronto, Ontario, January 26-28, 2017. p. 101.
- Fossum, TW. Cirugía del sistema hemolinfático. In: Cirugía en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica; 1999. p. 483-500.
- Hammond, TN; Pesillo-Crosby, SA. Prevalence of hemangiosarcoma in anaemic dogs with a splenic mass and hemoperitoneum requiring a transfusion: 71 cases (2003-2005). Journal of Animal Veterinary Medical Association, 232, 4: 553-558. 2008.
- Johnson, KA; Powers, BE; Withrow, SJ; Sheetz, MJ; Curtis, CR; Wrigley, RH. Splenomegaly in dogs: predictors of neoplasia and survival after splenectomy. Journal of Veterinary Internal Medicine, 3:160-166. 1989.
- Martínez de Merlo, E; Casado Díaz JI; Oberhuber Nieto P. Enfermedad esplénica nodular: diagnóstico diferencial. Oncología. Web Page del Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid, España
<http://www.colvema.org/pdf/1117enfesplen..pdf>
- Martínez de Merlo, EM. Citología esplénica. En: Martínez de Merlo, EM (ed). Atlas de citología clínica del perro y del gato (1ª ed). Servet, Zaragoza. 2008. P. 132-146.

- Valli, VEO.; Kiupel, M.; Bienzle, D. Hematopoietic system. In: Jubb KVf, Kennedy PC, Palmer N: "Pathology of Domestic Animals". 6th ed. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2016.

-Merizalde Vanegas, MJ. Determinación de Parámetros Hematológicos, Proteínas Plasmáticas, Valores de Presión Arterial y Electrocardiografía en 300 Caninos Sanos en Bogotá y la Sabana a 2600 msnm. Trabajo de Grado de la Maestría en Ciencias Veterinarias, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad De La Salle, Bogotá, Colombia, 2011.

-Meuten, DJ. (Editor). Tumors in Domestic Animals, 5th Edition, USA. 2016.

-O'Brien, RT; Autran de Moraes, H. Enfermedades no neoplásicas del bazo. En: Ettinger, SJ, Feldman, EC: Tratado de medicina interna veterinaria: enfermedades del perro y el gato (6ª ed). Elsevier. 2007. p.1945- 1951.

-Prymak, C; McKee, LJ; Goldschmidt, MH; et al. Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases (1985). Journal of Animal Veterinary Medical Association, 193:706–712. 1988.

-Torrent, EM; Badell Serra, I. Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 203-216.

-Willard, MD; Tvedten, H; Turnwald, GH. Diagnóstico clínico por métodos de laboratorio en pequeños animales. Ed. Intermédica 2004. p. 11-31.

ANEXO 1: Caninos con neoplasias malignas clasificados como tumores primarios.

	HCl.: Nombre Paciente	Hematocrito %	Leucocitos	Plaquetas	KPTT	TP	Histopatología
1.	15106(Panchita)	30	87.020	155.000	14,9	8	Sarcoma poco diferenciado
2.	11768(Rosita)	24	31.190	288.000	17,5	8,5	Hemangiosarcoma
3.	52899 (Charito)	27	21.200	531.000	24	7.2	Hemangiosarcoma
4.	35588(Axon)	15	5.040	20.000	14.6	8.8	Linfoma difuso de bazo
5.	55069(Xavi)	30	13.370	210.000	26.0	8.6	Hemangiosarcoma con ruptura
6.	20954(Tobi)	31	8.830	210.000	14,4	7	Hemangiosarcoma
7.	55511(Azul)	21	44.160	125.000	14,2	6,9	Linfoma de bazo de alto grado
8.	37985(Chabi) Exploracion	36	18.700	428.000	--	--	Linfoma de alto grado diseminado
9.	16695(Pancha)	31	55.240	185.000	17.2	8	Hemangiosarcoma
10.	49709(Quimba)	30	13.320	423.000	15,1	7	Hemangiosarcoma
11.	28.429(Roko)	38	19.020	204.000	18.0	7	Hemangiosarcoma
12.	49658(Luchi)	27	19.670	192.000	16,6	7	Hemangiosarcoma
13.	20912(Rainha)	44	7.950	417.000	16	6,8	Hemangiosarcoma
14.	32397(Benito)	36	15.260	172.000	15,1	6	Hemangiosarcoma
15.	44579(Lisa)	20	15.510	108.000	22	10	Hemangiosarcoma
16.	11226(Donato)	35	12.770	205.000	14,2	6,4	Linfoma folicular esplénico de bajo grado
17.	56953(Yacky)	38	25.000	180.000	-	-	Sarcoma poco diferenciado de tejido esplénico
18.	48565(Jack)	36	10.620	125.000	14,8	7,7	Hemangiosarcoma
19.	20969(Vigo)	34	26.700	501.000	14,6	7,8	Sarcoma de células reticulares de alto grado
20.	8595(Kira)	30	27.810	237.000	14,2	8,8	Hemangiosarcoma
21.	59593(Lark)	20	22.060	176.000	>30	10	Hemangiosarcoma
22.	43669(Negro)	45	10.560	353.000	15,5	6,8	Linfoma folicular difuso de alto grado

23.	59613(Malena)	15	35.780	133.000	16,7	8,4	Carcinoma hepatocelular
24.	13508(Congo)	23	12.920	167.000	14,9	7,9	Sarcoma de células reticulares
25.	27988(Bull)	29	16.970	85.000	14,4	8,7	Hemangiosarcoma
26.	60233(Eric)	28	10.950	160.000	29	13	Hemangiosarcoma
27.	34536(prosciutto)	25	16.060	180.000	15.8	8.0	Hemangiosarcoma
28.	53467(Puky)	44	9.500	350.000	14.7	6.7	Leiomiomasarcoma
29.	60906(Dana)	33	8.600	201.000	20	9	Hemangiosarcoma
30.	39461(Simon)	26	15.520	Agreg. bajas	14,4	8,7	Hemangiosarcoma
31.	62129(Lolita)	29	12.610	40.000	14,5	7,4	Hemangiosarcoma
32.	5362(Pucho)	46	12.520	171.000	14,6	7	Linfoma difuso de grado intermedio
33.	62263(Pelu)	27	20.580	188.000	16,9	7,1	Hemangiosarcoma
34.	28903(Daysi)	43	8.210	369.000	18,2	7,5	Hemangiosarcoma
35.	25843(Tomi)	23	18.110	195.000	15,4	8	Hemangiosarcoma
36.	62674(Luz)	27	86.400	274.000	17,2	8,5	Hemangiosarcoma
37.	62828(Bruno)	32	38.100	320.000	17,8	7,8	Fibroleiosarcoma
38.	68977(Sofia)	21	6.530	205.000	15,3	8,1	Hemangiosarcoma
39.	6361(Cris)	24	20.980	125.000	17,2	7,1	Linfoma difuso de grado intermedio

ANEXO 2: Caninos con causas no neoplásicas de esplenomegalia

	HCl.: Nombre Paciente	Hematocrito %	Leucocitos	Plaquetas	KPTT	TP	Histopatología
1.	30043(Leny)	43	6.100	368.000	14,2	7,2	Desorden hemodinámico
2.	28508 (Beltza)	53	5.750	243.000	18.0	7	Hiperplasia folicular esplénica
3.	24714(Lucas)	33	20.260	139.000	14,2	7,8	Desorden hemodinámico,
4.	5137(Alquezar)	22	5.350	45.000	--	---	Desorden hemodinámico
5.	55784 (oscar)	25	9.380	183.000	14	7	Desorden hemodinámico
6.	55941 (Shunik)	45	14.660	525.000	14,3	7,4	Desorden hemodinámico
7.	49608(Lasie)	38	29.930	523.000	17,9	7,9	Esplenitis de curso subagudo
8.	14746(Honorio)	26	15.640	90.000	16,6	7	Desorden hemodinámico
9.	50211(Felipe)	52	12.660	355.000	17,2	6,9	Hiperplasia folicular esplénica
10.	55346(Luna)	27	15.010	520.000	14.0	7.8	Hiperplasia nodular
11.	42706(Reyna)	26	16.560	190.000	14,9	7	Desorden hemodinámico
12.	51391(Negra)	28	19.220	525.000	14,3	6,8	Desorden hemodinámico
13.	24829(Lola)	27	21.540	157.000	14,4	7,1	Desorden hemodinámico

14.	56527(Coby)	42	13.630	274.000	15,7	7,2	Hiperplasia folicular esplénica
15.	57126(Ari)	35	13.050	195.000	16,1	6,6	Esplenitis
16.	57458(Catalina)	28	14.270	488.000	15,2	7	Desorden hemodinámico
17.	21982(Sasha)	48	7.030	399.000	14,2	6,8	Desorden hemodinámico
18.	46871(Sol)	42	9.480	465.000	14.0	7,5	Infarto de Bazo
19.	58353(Ronnie)	51	14.200	293.000	16	6,8	Desorden hemodinámico
20.	58829(Agatha)	46	6.570	155.000	15,3	6,8	Desorden hemodinámico
21.	59927(Flor)	31	8.360	202.000	14,7	8	Hiperplasia folicular asociada a desorden hemodinámico
22.	28648(Morena)	34	15.430	184.000	17,2	8	Desorden Hemodinámico
23.	60611(Panchi)	46	20.910	519.000	14.1	7,8	Hiperplasia nodular
24.	26841(Luna)	46	11.010	258.000	17.2	7.0	Desorden hemodinámico
25.	62224(Duce)	36	9.880	372.000	17,2	7,8	Desorden hemodinámico
26.	62366(Bono)	35	19.480	186.000	17,2	8,1	Hiperplasia nodular
27.	61907(Cielo)	41	18.670	689.000	16,2	8	Hiperplasia nodular
28.	62247(Lola)	47	17.610	210.000	16,5	7,3	Hiperplasia nodular
29.	62769(Canela)	26	5.530	155.000	16,5	6,8	Hiperplasia nodular