



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE  
SAN NICOLÁS DE HIDALGO  
FACULTAD DE MEDICINA  
VETERINARIA Y ZOOTECNIA

“MASTOCITOMA CANINO”

SERVICIO PROFESIONAL

QUE PRESENTA:

*Aurelio Osorio De la Cruz*

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

*Médico Veterinario Zootecnista*

MORELIA, MICH. FEBRERO DEL 2006.



## INDICE

	Pag.
<b>1.- INTRODUCCION</b> -----	1
<b>2.- REVISION BIBLIOGRAFICA</b>	
<b>2.1.- NEOPLASIA</b> -----	2
2.1.1.- Formas de crecimiento-----	2
2.1.2.- Invasión y metástasis-----	3
2.1.2.1.- Las rutas de metástasis-----	4
2.1.2.2.- Patrones de colonización-----	4
2.1.2.3.- Los sitios preferenciales de metástasis-----	5
<b>2.2.- LOS MASTOCITOS</b> -----	5
2.2.1.- Clasificación de los mastocitos-----	6
2.2.1.1.- Mastocitos del tejido conectivo-----	6
2.2.1.2.- Mastocitos de la mucosa-----	7
2.2.2.- Estructura y función de los mastocitos-----	8
2.2.2.1.- Activación de los mastocitos-----	11
2.2.2.1.1.- Mediadores-----	12
2.2.2.2.- Modulación de la activación de los mastocitos-----	13
<b>2.3.- MASTOCITOMA CANINO</b> -----	14
2.3.1.- ETIOLOGIA-----	14
2.3.2.- EPIDEMIOLOGIA-----	15
2.3.3.- PRESENTACION CLINICA DEL MASTOCITOMA-----	15
2.3.3.1.- Mastocitoma cutáneo-----	16
2.3.3.2.- Mastocitoma subcutáneo-----	16
2.3.3.3.- Mastocitoma intradérmico-----	17
2.3.3.4.- Mastocitoma visceral o sistémico-----	20

2.3.4.- SIGNOS Y LESIONES-----	21
2.3.5.- COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO-----	23
2.3.6.- SÍNDROME PARANEÓPLÁSICO DEL MASTOCITOMA-----	25
2.3.6.1.- Hiperhistaminemia-----	26
2.3.6.2.- Anemia-----	26
2.3.6.3.- Eosinofilia-----	27
2.3.6.4.- Anormalidades hemostáticas-----	27
2.3.6.5.- Disfunción renal-----	28
2.3.7.- DIAGNÓSTICO-----	28
2.3.7.1.- Historia clínica-----	29
2.3.7.2.- Examen físico-----	30
2.3.7.3.- Pruebas de laboratorio-----	31
2.3.7.3.1.- Hemograma completo-----	31
2.3.7.3.2.- Perfil químico-----	32
2.3.7.3.3.- Urianálisis-----	32
2.3.7.4.- Estudio citológico-----	32
2.3.7.4.1.- Técnicas de recolección-----	35
2.3.7.4.1.1.- Improntas-----	35
2.3.7.4.1.2.- Raspado-----	36
2.3.7.4.1.3.- Aspiración con aguja fina-----	37
2.3.7.4.2.- Procedimiento de muestreo-----	38
2.3.7.5.- Estudio histológico-----	40
2.3.7.5.1.- Biopsia excisional-----	41
2.3.7.5.2.- Biopsia incisional-----	42
2.3.7.6.- Pruebas complementarias-----	43
2.3.7.6.1.- Evaluación de nódulos linfáticos regionales-----	43
2.3.7.6.2.- Radiología/ecografía-----	43

2.3.7.6.3.- Frotis de capa leocuplaquetaria-----	44
2.3.7.6.4.- Aspiración de medula ósea-----	45
2.3.7.6.5.- Sangre oculta en heces-----	45
<b>2.3.8.- TRATAMIENTO-----</b>	<b>45</b>
2.3.8.1.- Cirugía-----	46
2.3.8.2.- Radioterapia-----	47
2.3.8.3.- Quimioterapia y manejo medico-----	49
2.3.8.4.- Inmunoterapia-----	53
2.3.8.5.- Hipertermia-----	53
2.3.8.6.- Agua desionizada-----	53
2.3.8.7.-Terapia novedosas-----	54
2.3.8.8.- Manejo paliativo del síndrome paraneoplasico del mastocitoma-----	55
2.3.9.- PRONOSTICO-----	56
<b>3.- CONCLUSIONES-----</b>	<b>59</b>
<b>4.- LITERATURA CITADA-----</b>	<b>60</b>

## 1.- INTRODUCCION

El mastocitoma canino es sin duda uno de los tumores cutáneos mas frecuentes que enfrenta el medico veterinario y el dueño de un perro hoy en día. Generalmente la mayoría de las consultas hechas al veterinario suelen girar en torno a la aparición de una masa visible, la cual durante el diagnostico resulta tratarse de un mastocitoma canino.

El mastocitoma canino comienza con la aparición de una lesión nodular que muchas veces se cree inofensivo. Sin embargo el comportamiento biológico de este tumor es impredecible, existen mastocitomas que se mantienen estables durante meses o años, otras se comportan de manera agresivo desde el principio. Estudios recientes afirman que hasta un 50% de todos los mastocitomas diagnosticados son malignos y que hasta un 76% hacen metástasis.

Los mastocitomas malignos pueden acabar rápidamente con la vida del animal. Estos tumores se diseminan con frecuencia, hacen metástasis, afectan a órganos distantes del tumor primario y provocando la aparición de un síndrome paraneoplásico que complica el tratamiento del tumor primario. La aparición del síndrome paraneoplásico provoca una serie de signos que muchas de la veces confunde al medico veterinario al elegir la terapia provocando un mayor índice de fracasos que de éxitos.

La preocupación por elegir la terapia más adecuada y por reducir el índice de fracasos en el tratamiento del mastocitoma, el presente trabajo fue realizado con el objetivo de reunir la información mas completa a cerca de este tumor, esperando que sea de gran utilidad para todos los estudiantes de medicina veterinaria y para todos los médicos veterinarios dedicados a la clínica de pequeñas especies que día a día se enfrentan a casos seriamente complicados relacionados con el mastocitoma.

## 2.1.- NEOPLASIA

Los procesos normales del cuerpo dependen de una cuidadosa regulación de la actividad celular. Una de estas actividades esta dada por la división celular. Si a las células se les permite multiplicarse, es esencial que lo hagan tan solo cuando ello sea necesario. Desafortunadamente como resultado de ciertos estímulos, como la exposición de ciertos productos químicos, infecciones virales o mutación, la célula puede liberarse de las condiciones que normalmente regulan la división celular. Al mismo tiempo, puede desarrollar la capacidad de invadir algunos sitios que por lo común son ocupados por otras células. Una célula que prolifera de manera incontrolada crea una clona en crecimiento de células, las cuales mas adelante desarrollan un tumor o una neoplasia. (Tizard, 1995).

Se denomina como neoplasia a una nueva formación de células que proliferan continuamente sin control, tienen una semejanza considerable con las células sanas de las cuales derivan, pero que no tienen ningún ordenamiento estructural, carecen de toda función útil y son denominados como tumores, las cuales tienen formas diferentes de crecimiento. (Atmore, *et al.*, 1985).

### 2.1.1.- Formas de crecimiento

Las formas de crecimiento es la proliferación continua, el crecimiento sin control lo que hace de la neoplasia un proceso temible y destructor. La velocidad de crecimiento varia y naturalmente el tumor de crecimiento rápido es el más temido. Pero hay diferencia en el tipo de crecimiento, las neoplasias pueden crecer por expansión o por infiltración. En el tumor capaz de crecer por infiltración, las células externas se multiplican activamente en forma irregular y como se requiere mas espacio para ese aumento de población, las nuevas células se abren paso en los tejidos vecinos. Como las células de tumores infiltrantes tienen gran vitalidad, pueden resistir mayores presiones y compiten con ventaja por el oxígeno y las sustancias nutritivas; suplantando así los tejidos preexistentes, que desaparecen por necrosis celular causado por el tumor existente. (Atmore, *et al.*, 1985).

Es claro que el tumor capaz de crecer por infiltración destruye cuanto se encuentra a su paso; hasta los huesos pueden ser destruidos y así continúa hasta que acaba con la vida misma del individuo. Las neoplasias de naturaleza grandemente destructora se clasifican como malignas, mientras que los que solo crecen por expansión mucho menos peligrosas para el huésped, se llaman benignas. Otra característica de las neoplasias que refuerza su malignidad es la capacidad de producir metástasis. (Atmore, *et al.*, 1985).

Es natural que un crecimiento por infiltración tarde o temprano llegue a los vasos sanguíneos o a los vasos linfáticos. Cuando las células neoplásicas alcanzan el lumen del vaso, entran en contacto con la corriente sanguínea y ocurre que células solas o pequeños grupos de ellas se desprendan y sean llevados como émbolos por la corriente linfática o sanguínea hasta que su progreso es detenido en la fina red de un nódulo linfático, en las arteriolas terminales o en los capilares. (Atmore, *et al.*, 1985).

Es frecuente que se detengan en los pulmones, en el hígado, en el bazo o en los riñones, cuyas redes capilares forman filtros extensos y finos. Al detenerse las células neoplásicas y malignas se multiplican y continúan su crecimiento desordenado y sin control, formando así una nueva colonia, una neoplasia metastática. Los tumores de tamaño considerable causan deformación del órgano o de la parte afectada; esto es notable de manera particular en los tumores que se forman en la piel o en el tejido subcutáneo. Tales masas sobresalientes llegan a causar necrosis por presión en la piel o en las membranas mucosas, con ulceración y hemorragia. (Atmore, *et al.*, 198).

### 2.1.2.-Invasión y metástasis

Como se mencionó anteriormente, el criterio absoluto de malignidad consiste en la capacidad de una neoplasia de invadir y generar tumores en sitios distantes del origen primario. Por tal motivo dentro de la fisiopatología tumoral es primordial discutir algunos puntos relevantes del proceso de metástasis. (García, 2001).

Los patrones de metástasis se refieren a las probabilidades de que un cáncer se disemine de su sitio primario, las rutas de diseminación y lo más importante, el grupo de tejidos que son generalmente colonizados por un tipo de cáncer dado. La diseminación se refiere a que ciertos tumores invaden localmente pero que raramente generan metástasis, otros producen metástasis después de un tiempo prolongado, mientras que un tercer grupo más agresivo causan metástasis tempranas frecuentes un poco después del diagnóstico clínico. (Roa, 2002 y García, 2001).

#### 2.1.2.1.- Las rutas de metástasis

a). Vasos linfáticos: Los cuales no tienen membrana basal. Se indica que esta es la ruta preferencial de los carcinomas, pero esta ruta también es descrita para algunos sarcomas por lo que esta aseveración no siempre es cierta ni es precisa.

b). Vasos sanguíneos: La intravasación y extravasación generalmente ocurre a nivel capilar donde la barrera es limitada a una capa de células endoteliales y la membrana basal subyacente.

c). Transcelómica: Está se lleva a cabo en las cavidades del cuerpo a través de diseminación por continuidad a lo largo de la superficies serosas y a través de exfoliación de células cancerosas hacia las efusiones de las cavidades y su implantación en las superficies serosas. (García, 2001).

#### 2.1.2.2.-Patrones de colonización

La experiencia colectiva con varios canceres ha revelado tendencias de tumores particulares para colonizar con preferencia a ciertos tejidos. Por ejemplo, los carcinomas de glándula mamaria tienden a diseminarse a nódulos linfáticos regionales, huesos, pulmones y cerebro pero no hacia riñón. Carcinomas de pulmón colonizan con más frecuencia al cerebro que al hígado. (García, 2001).

### 2.1.2.3.- Los sitios preferenciales de metástasis

a). El acceso vascular a los tejidos, mismo que depende de la anatomía vascular. A menudo, más no siempre las metástasis se desarrollan con preferencia dentro del primer lecho capilar que encuentran las células tumorales. El hígado y pulmón son los órganos más comunes. Algunas veces, el acceso vascular no es tan obvio. Por ejemplo se reporta que la propensión del cáncer de próstata de diseminarse a la espina vertebral está influenciado por la comunicaciones entre la vena caudal y las venas paravertebrales y que un flujo sanguíneo retrógrado de la vena cava a las venas paravertebrales pueden ocasionar metástasis.

b). Las células tumorales pueden desviarse de lechos capilares y formar metástasis en sitios más distantes que les proveen de las condiciones favorables para la localización y crecimiento de estas células. (Roa, 2000 y García, 2001).

## 2.2.- LOS MASTOCITOS

Los mastocitos o células cebadas, fueron bautizadas así por Paul Ehrlich (1887), quien noto que las células estaban "hinchadas" o "sobrealimentadas" con gránulos metacromaticos, (mast, en alemán: bien alimentado). Entre las especies y aun dentro de ellas, los mastocitos varían en su forma. Los mastocitos provienen de la medula ósea, se originan a partir de células mesenquimatosas indiferenciadas, y por mitosis de otros mastocitos. En su mayoría maduran en el tejido conectivo y se localizan a lo largo del tejido conectivo areolar de todo el organismo, siendo especialmente abundantes por debajo de las superficies epiteliales así como en órganos ricos en tejido conectivo como la glándula mamaria, mientras que son escasos en los órganos parenquimatosos con poco tejido conectivo como el riñón y el hígado. Sin embargo en ciertas especies, aun en estos tejidos pueden ser numerosos; por ejemplo, el hígado del perro contiene un apreciable número de mastocitos. (Carlyle, 1990 y Lemairé, *et al.*, 1995).

Los mastocitos son células con un lapso de vida que va de 40 días a 6 meses. El tamaño varía de 9 - 20  $\mu\text{m}$ , tienen núcleos ovoides y gránulos citoplasmáticos metacromáticos que se tiñen con los colorantes básicos. Usualmente, los mastocitos no son detectables en sangre periférica. A causa de su distribución, los productos celulares mastocíticos son accesibles para una amplia variedad de células. Actualmente se han identificado diferentes tipos de poblaciones mastocíticas; por ejemplo, las células cebadas de la mucosa gastrointestinal son diferentes (a nivel morfológico, bioquímico y funcional) de las encontradas en el tejido conectivo. Discrepancias similares se encuentran entre los mastocitos cutáneos y pulmonares. Las alteraciones microambientales pueden modificar las características fenotípicas de las poblaciones mastocíticas. (Lemarié, *et al.*, 1995).

#### 2.2.1.- Clasificación de los mastocitos

Se han diferenciado tres tipos diferentes de mastocitos: aquellos del tejido conectivo, los de la mucosa y los basófilos de sangre periférica. Los tres tipos de mastocitos se ven incrementados en los lugares donde ocurren reacciones de hipersensibilidad o retardadas, así como en la urticaria crónica. (Serra, *et al.*, 1994).

##### 2.2.1.1.- Mastocitos del tejido conectivo

Existen al menos dos grupos de células cebadas del tejido conectivo, estas pueden tener muchos gránulos uniformes, y son ricas en histamina y heparina. Su duración de vida es de por lo menos seis meses. (Tizard, 1995).

Estas células se localizan en estrecha proximidad con los vasos sanguíneos, los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y sudoríparas de la piel, a lo largo del tejido aéreo bronquial, en los espacios alveolares periféricos de los pulmones y en la subserosa y submucosa del intestino. Se localizan predominantemente en las membranas sinoviales y serosas de los órganos. La piel posee una alta densidad de mastocitos (7225/mm<sup>3</sup>) y ello también abarca el timo, otros órganos linfoides y el pulmón. Rothe y Cols afirman que en roedores existen dos subpoblaciones: mastocitos del tejido conectivo (CTMCs) y los

mastocitos de la mucosa (MMCs). Las dos subpoblaciones difieren en sus propiedades de fijación y tinción, reflejan diferencias en el contenido de proteoglicanos de sus gránulos. (Serra, *et al.*, 1994).

Las CTMCs contienen predominantemente heparina y cantidades relativamente grandes de histamina. Las MMCs poseen predominantemente condroitinsulfato E y almacenan pequeñas cantidades de histamina. Las dos células difieren también en su contenido en metabolitos del ácido araquidónico.(Serra, *et al.*, 1994).

#### 2.2.1.2.- Mastocitos de la mucosa

Las células mastocitarias de la mucosa se identificaron por primera vez en el intestino y mas tarde se identificaron en el tracto respiratorio. Estas células se diferencian por tener menos gránulos y cuyo tamaño es variable. Los gránulos contienen sulfato de condroitina en lugar de heparina, contienen poca histamina y producen diferentes prostaglandinas y leocotrienos así como factores activadores de las plaquetas. Además estas células pueden proliferar en respuesta a la IL-3 e IL-4. Los mastocitos de la mucosa dependen en parte de factores de las células T para su crecimiento. (Serra, *et. al.*, 1994 y Tizard, 1995).

Estudios experimentales en ratones deficientes en mastocitos sugieren que ambas subpoblaciones emergen de un precursor común y que la diferenciación depende de factores locales intrínsecos al ambiente específico del tejido conectivo o de la mucosa. Los mastocitos MMCs y aquellos derivados de la médula ósea pueden crecer en cultivos en presencia de interleucina 3. No ocurre lo mismo con las CTMCs. Los mastocitos también pueden distinguirse en función a la presencia de proteasas neutras, los mastocitos T contienen triptasa pero no quimasa y se hallan repartidos abundantemente en el pulmón, los mastocitos TC contienen triptasa y quimasa y se encuentran extendidos en la piel y submucosa intestinal. (Serra, *et al.*, 1994).

Tabla 1. Comparación de dos tipos de mastocitos

	Mastocitos mucosales	Mastocitos de tejido conectivo
Estructura	Pocos gránulos de tamaño variable.	Numerosos gránulos uniformes.
Tamaño	9-10 um de diámetro	19-20 um de diámetro
Proteoglicano	Sulfato de condroitina E.	Heparina
Histamina	1.3 Pg/célula	15 Pg/célula
Vida	Menos de 40 días	6 meses
Producción intensificada por IL-3	+	-

(Tizard, 1995)

### 2.2.2.- Estructura y función de los mastocitos

Las células cebadas son células grandes y redondas, contienen aproximadamente entre 1000 gránulos secretores de compuestos biológicamente activos entre los que destacan la histamina y la heparina. Estas células se distribuyen a lo largo del organismo y se encuentran inmersas en el tejido conectivo, tienen núcleos ovoides y gránulos citoplasmáticos metacromáticos que se tiñen con los colorantes básicos. Su aspecto más característico es un citoplasma compacto y con grandes gránulos, esos gránulos suelen enmascarar al núcleo que es relativamente grande y con forma de frijol. (Carlyle, 1990, Lemarié, *et al.*, 1995 y Birchard, 1996).

Células semejantes aparecen en los tejidos de origen mesodérmico (piel), omento y mesenterio. Los núcleos de las células son redondos u ovals y contienen nucléolos prominentes. Su citoplasma contiene muchos gránulos basófilos y metacromáticos. La ultraestructura de los gránulos es variable, desde una composición finamente granular

hasta otra de laminas concéntricas formadas por filamentos enrollados y verticilados, similar a los gránulos de los basófilos. En el citoplasma también hay mitocondrias, aparato de golgi, retículo endoplasmático, aunque en general oscurecidos por la gran cantidad de gránulos. (Carlyle, 1990).

La matriz de los gránulos está constituida por un denso complejo de aminoglicanos ácidos que están unidos a una capa proteica. Numerosas enzimas, aminas biógenas y el zinc se unen a la matriz por medio de fuerzas iónicas. También se hallan presentes inmunoglobulinas, Clq y un factor VIII like. Existe una buena evidencia morfológica de que los gránulos se interconectan unos con otros y que su matriz actúa como una resina de intercambio iónico. Cuando cationes minerales como el Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, o Mg<sup>++</sup> entran en los gránulos, reemplazan a las partículas cargadas positivamente como la histamina y estas pueden así difundir vía canales intergranulares al exterior celular. Dichos gránulos contienen además, una gran variedad de enzimas, heparina, histamina y por lo menos en la rata serotonina. Estos compuestos son los que relacionan la función de los mastocitos con el proceso inflamatorio. Además contiene otras sustancias bioactivas que son liberadas durante la desgranulación tales como el factor quimiotáctico eosinofílico, enzimas proteolíticas, etc. Sobre la superficie celular hay receptores especiales (entre 10.000 y 100.000) para la porción Fc de la IgE. (Carlyle, 1990 y Serra, *et al.*, 1994).

El papel de los mastocitos en reacciones de hipersensibilidad tipo I está plenamente demostrado. También se piensa que pueden actuar en reacciones inflamatorias o inmunológicas más persistentes o crónicas, ya que producen citoquinas que influyen en otras poblaciones celulares que intervienen en dichas reacciones. En la reacción de hipersensibilidad tipo 1, un alérgeno hace puente entre 2 moléculas de IgE con la resultante desgranulación celular. En el transcurso de esta reacción se liberan mediadores preformados y sintetizados. Además de las reacciones de fase aguda, los mastocitos también participan en reacciones inflamatorias o inmunológicas más persistentes o incluso crónicas. (Lemarié, *et al.*, 1995 y Martínez, 2000).

Las células cebadas elaboran una variedad de citocinas polifuncionales, incluidas interleucinas proinflamatorias o mitogénicas así como el factor estimulante de colonia granulocito-macrófago, interferón-gamma y factor alfa de necrosis tumoral. El impacto de estas citocinas sobre otras poblaciones celulares puede ser importante en las reacciones de fase tardía o respuestas inflamatorias prolongadas. Los mastocitos contribuyen a la patogenia de procesos inflamatorios no alérgicos como la fibrosis. Las células del mastocitoma canino elaboran un precursor del factor beta transformador del crecimiento (TGF- $\beta$ ), que cuando es activado estimula la producción de matriz extracelular. (Lemarié, *et al.*, 1995).

Los mastocitos y basófilos poseen receptores de alta afinidad para la IgE en sus membranas. Este receptor es una glicoproteína de 50 kd, de doble cadena. En individuos normales, solamente un 10% aproximadamente de estos receptores están ocupados in vivo, y el número total de receptores ocupados por la IgE es mayor en sujetos con altos niveles séricos de IgE y en individuos atópicos. (Serra, *et al.*, 1994).

Tabla 2. Morfología del mastocito maduro

Tamaño	14-20
Superficie	Procesos de distribución numerosos y alargados
Núcleo	No segmentado
Cromatina nuclear	Moderada condensación
Gránulos citoplasmáticos pequeños	Numerosos de aspecto variable
Contenido	Estructuras enrolladas, partículas o cristales
Agregados citoplasmático de glucogeno	No existentes
Remanente	Existen corpúsculos lipídicos citoplasmáticos
Frecuente fusión intergranular	Durante la degranulación analítica

(Serra, *et al.*, 1994)

### 2.2.2.1.- Activación de los mastocitos

Los mastocitos se degranulan en respuesta a estímulos inmunes o no inmunes (agentes nocivos). El destino de los gránulos mastocitarios tras la liberación de su contenido no se conoce. Podrían verse digeridos por sus propios enzimas, por enzimas del tejido intersticial o por enzimas de otros fagocitos tras ser atrapados por estas células. Existe una buena evidencia del papel patogénico de los estímulos inmunológicos solamente en el caso de los mecanismos IgE dependientes y de las anafilatoxinas. No existe ninguna duda de que los estímulos no inmunes constituyen la causa principal de las reacciones anafilactoides y urticariales que observamos clínicamente. Su mecanismo de acción, sin embargo aún está poco conocido. (Serra, *et al.*, 1994).

La liberación de mediadores mastocitarios mediada por IgE es el mecanismo más estudiado de estimulación mastocitaria. Diversas investigaciones indica que la unión de un antígeno a una molécula única de IgE no es suficiente para disparar las células, pero que cuando se une a dos moléculas adyacentes se produce la liberación de mediadores preformados y se sintetizan de nuevo. Este proceso es dependiente de energía y se ve modulado por nucleótidos cíclicos. Los productos preformados (entre los gránulos de los mastocitos) y las nuevas sustancias sintetizadas (derivadas de la membrana fosfolípídica celular) median las funciones inmunes y no inmunes de los mastocitos. (Serra, *et al.*, 1994).

El acoplamiento antígeno-IgE-receptor induce los siguientes acontecimientos intramembrana:

1- metilación de los fosfolípidos

2- flujo del Ca<sup>++</sup>

3- liberación de ácido araquidónico

4- liberación de histamina. (Serra, *et al.*, 1994).

### 2.2.2.1.1.- Mediadores

Los mastocitos son la fuente potencial de muchos mediadores y que su compleja interacción proporcionaría una posible explicación de los diversos aspectos clínicos de la urticaria. Los mastocitos liberan tres grupos importantes de mediadores:

1- Agentes de contracción muscular y vasoactivos tales como la histamina, serotonina, sustancias de reacción lenta (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), quininas y prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2a</sub>).

2- Agentes quimiotácticos como el factor quimiotáctico del eosinófilo (ECF, leucotrieno B<sub>4</sub>), el factor activador plaquetario (PAF) o los péptidos quimiotácticos del neutrófilo.

3- Heparina y enzimas (triptasa, B-glucuronidasa, arilsulfatasa, proteasa quimotríptica neutra, n-acetil-BD- glucosaminidasa A) que modulan o estimulan la producción y actividad de los mediadores. Existen mediadores preformados en los gránulos y otros que se generan de nuevo al estimularse las células a través de los fosfolípidos de membrana. Los mediadores mastocitarios se han implicado como factores de crecimiento para algunas células. La histamina es mitogénica para los fibroblastos y para las células endoteliales estimulando la síntesis de colágeno por el fibroblasto. La heparina actúa como factor de crecimiento angiogénico y también es mitógeno para los fibroblastos. Asimismo, los mastocitos liberan un factor de necrosis tumoral-like. El TNF estimula la colagenasa y la producción de PGE<sub>2</sub> por parte de los fibroblastos dérmicos. (Serra, *et al.*, 1994).

Las células mastocitarias interactúan estrechamente con otras células, particularmente con las hematopoyéticas y mesenquimales. Los fibroblastos influyen en la diferenciación de los mastocitos y la síntesis de gránulos, mientras que los mediadores mastocitarios pueden estimular la actividad mitógena y la síntesis de los fibroblastos. Además, los fibroblastos y los mastocitos pueden interactuar vía "transdegranulación", proceso por el cual los mastocitos desarrollan unos contactos especializados célula- a -célula con los fibroblastos y los gránulos son transferidos desde el mastocito al fibroblasto. Además los fibroblastos

son capaces de ingerir gránulos libres mastocitarios. Las células endoteliales pueden también interactuar vía transgranulación. (Serra, *et al.*, 1994).

#### 2.2.2.2.- Modulación de la activación de los mastocitos

Actualmente no es posible ni siquiera dar unas nociones generales certeras. Existen dos procesos muy estudiados que acompañan a la liberación de histamina alrededor de los cuales existen aún controversias. Se sugiere que el AMP cíclico está implicado en la liberación del mediador, produciendo que el proceso fundamental sea una disminución del nivel de AMPc. No obstante otros estudios realizados con mastocitos murinos sugieren que el AMPc al aumentar facilita la liberación. Así pues si un incremento del AMPc facilita o es necesario para la liberación y además la inhibe, es necesario pensar la existencia de un compartimiento subcelular del AMPc. (Serra, *et al.*, 1994).

Por lo tanto no puede establecerse siempre una correlación directa entre la modulación de liberación de histamina y los cambios en el sistema AMPc/GMP. Otros mecanismos de la modulación mastocitaria serían la actividad del interferón, el metabolismo del ácido araquidónico y la activación del cromoglicato y los flavonoides mediante estudios realizados in Vitro. Parece probable que los sistemas de microtúbulos y microfilamentos desempeñan alguna función en la traslación y fusión de los gránulos, hipótesis que se basa en los estudios farmacológicos que interrumpen estos sistemas. Sin embargo, son necesarios estudios bioquímicos y morfológicos combinados más detallados para aclarar mejor la función de estos sistemas en la liberación del mediador. (Serra, *et al.*, 1994).

## 2.3.- MASTOCITOMA CANINO

El mastocitoma es un tumor benigno se manifiesta por una lesión nodular en la piel por agregación de mastocitos, aparecen en la piel de muchas especies pero con frecuencia en el perro. Estos tumores pueden convertirse en malignos y se originan a partir de una célula del tejido conjuntivo (mastocito), células hematopoyéticas pluripotenciales posiblemente de la línea mielomonocítica, es frecuente en la piel con origen en la dermis. (Carlyle, 1990, Tizard, 1995 y Martínez, 2000).

Inicialmente aparece como una protuberancia pequeña y solitaria aunque también pueden tener un origen multicéntrico, los límites entre el tumor y el tejido normal son muy difusos con gran tendencia a ulcerarse. La consistencia varía de acuerdo con la rapidez de crecimiento, los que crecen lentamente suelen ser blandos y esponjosos, los de crecimiento rápido son duros. A veces evolucionan como tumores benignos, pero por lo general están mal delimitados y tienen tendencia a invadir tejidos sanos; recidivan y metastatizan. Pueden desarrollarse en cualquier parte de la dermis, pero las regiones donde aparecen con más frecuencia son los muslos y genitales externos. (Herrera, 2004).

### 2.3.1.- ETIOLOGIA

Hasta el momento no se conoce con exactitud la etiología definitiva para el mastocitoma, ciertas investigaciones han relacionado a factores virales, hereditarios e inflamatorios con la aparición de este tumor, pero en ningún caso se ha podido encontrar la relación directa causa – efecto. (Lemarié, *et al.*, 1995).

Algunos experimentos realizados de tumores inducidos por virus oncogénicos demuestran que estos tienden a ganar antígenos nuevos, los cuales son característicos del virus inductor o de otros retrovirus endógenos. Las neoplasias inducidas por métodos químicos son diferentes de la variedad inducida por virus, ya que llevan antígenos de superficie distintos del tumor y no de la sustancia química inductora. (Tizard, 1992).

### 2.3.2.- EPIDEMIOLOGIA

El mastocitoma es una de las neoplasias más comunes que afectan a perros y gatos, representa entre el 7-21% de los tumores cutáneos caninos y el 2-21% felinos. En el perro no hay predilección sexual, pero en el gato los machos se afectan 2 veces más que las hembras. La edad promedio de mayor incidencia entre 8,5 a 9 años en perros y 8,2 años en gatos. Hay predisposición racial en los descendientes del Bulldog inglés y Bull terrier inglés, el Siamés también parece predispuesto. (Lemarié, *et al.*, 1995 y Herrera 2004).

Aunque el mastocitoma puede aparecer en cualquier raza, se describe una mayor incidencia en perros de raza Bóxer, Boston terrier, Bullmastiff, Bull dog, Setter Inglés, Labrador, Golden Retriever, Teckel, Weimaraner, Basset hound, Cobrador dorado, Beagle, Pointer, Terrier escocés y Sharpeis. Un 25% de los perros con mastocitoma diagnosticados en las clínicas veterinarias son de raza Boxer. No existe predisposición de sexo, suele diagnosticarse en perros de edad media o avanzada, pero no debe descartarse su aparición en animales más jóvenes. Solo un 12% de los casos, son perros menores de 5 años. (Martínez, 2000 y Avellaneda, 2003).

### 2.3.3.- PRESENTACION CLINICA DEL MASTOCITOMA

La presentación clínica del mastocitoma en el perro es muy variable, puede "parecerse a cualquier cosa y comportarse como cualquier cosa", por lo que debe incluirse en la lista de diagnósticos diferenciales de cualquier masa visible. La apariencia clínica de un mastocitoma no permite establecer su grado de malignidad ni definir su evolución. Existen mastocitomas que se mantienen estables durante meses o años antes de desarrollarse con extrema rapidez; en otras ocasiones, se comportan de forma agresiva desde el principio. (Martínez, 2000).

El cuadro clínico varía pudiendo afectar tejido subcutáneo y la dermis. Las masas pueden ser nodulares o en placas y varían de 1 a 30 cm. o más de diámetro. Pueden ser solitarios

o múltiples, firmes o muy blandos y varían de una masa bien circunscripta a un patrón infiltrativo dentro del subcutáneo y músculos subyacentes. Hasta el 76% hace metástasis, pero esta probabilidad depende del grado histopatológico. Aunque la prevalencia de metástasis puede no ser tan diseminada, en todos los casos debe ser considerado el potencial maligno del mastocitoma. Las metástasis, cuando se presentan a menudo están en linfonodos regionales, bazo, hígado y médula ósea; con menor regularidad se detectan en pulmón, riñón y corazón. (Lemarié, *et al.*, 1995).

En el perro, el mastocitoma asienta fundamentalmente en piel o tejido subcutáneo. Las localizaciones más frecuentes son: 50% en la piel del tronco y región perineal, 40% en las extremidades y 10% en cabeza y cuello. Un 11% de los casos son múltiples. Estas formas múltiples son más frecuentes en la raza Bóxer (razas braquicefálicas). (Martínez, 2000).

#### 2.3.3.1.- Mastocitoma cutáneo

El mastocitoma cutáneo, se localiza en miembros posteriores, abdomen, tórax y miembros anteriores. Con menor frecuencia se encuentra en cabeza, cuello, escroto, perineo, lomo y cola. Un 5.5 a 14% de los perros exhiben mastocitomas cutáneos múltiples. En razas de alto riesgo se reconocen puntos predilectos: miembros posteriores y sitios cutáneos múltiples en Bóxer; miembros posteriores en Terrier de Boston; rabo en Ridgeback Rhodesiano; miembros posteriores en Pit bull terrier americano; miembros posteriores y sitios cutáneos múltiples en Pug; sitios cutáneos múltiples en Weimaraner y cabeza y miembros posteriores en Setter inglés. El mayor número de tumores residen en la mitad posterior del cuerpo. (Lemarié, *et al.*, 1995).

#### 2.3.3.2.- Mastocitoma subcutáneo

Estos tipos de mastocitomas son menos frecuentes, la aparecen en tejido subcutáneo en forma de masas blandas no encapsuladas e infiltrantes recubiertas de piel aparentemente normal, son semejantes a lipomas; (Figura 1). (Martínez, 2000).



(Figura 1)

Mastocitoma subcutáneo, no encapsulado y adherido, de consistencia blanda en la extremidad posterior de un perro mestizo. (Martínez, 2000).

#### 2.3.3.3.- Mastocitoma intradérmico

La forma más frecuente de presentación es la aparición de nódulos intradérmicos de consistencia firme y tamaño variable que puede oscilar entre 1 y 10 cm., aunque, en ocasiones, las masas tumorales pueden ser de mayor tamaño. Pueden aparecer encapsulada y bien circunscrita (Figura 2) o infiltrar el tejido; subcutáneo o, incluso, alcanzar la capa muscular (Figura 3). La superficie tumoral puede estar ulcerada o eritematosa y a veces existe un historial previo de prurito, con frecuencia la zona está alopecica y en los tejidos adyacentes aparece eritema y/o edema. En esta forma intradérmica, el mastocitoma puede adoptar menos frecuentemente forma de placa no encapsulada y pobremente demarcada con ulceración, eritema, edema e inflamación (Figuras 4 y 5). (Martínez, 2000).



(Figura 2)

Mastocitoma intradérmico, encapsulado y bien delimitado, de superficie ulcerada, en la región lumbar de un Boxer. (Martínez, 2000).



(Figura 3).

Mastocitoma intradérmico, de gran tamaño, infiltrante y adherido a planos profundos en la región abdominal de un Pastor de Brie. (Martínez, 2000).



(Figura 4)

Mastocitoma intradérmico en forma de placa, ulcerada en la región escrotal de un Boxer. (Martínez, 2000).



(Figura, 5)

Mastocitoma intradérmico en forma de placa, con ulceración y hemorragia, en la almohadilla de un Cocker. (Martínez, 2000).

#### 2.3.3.4.- Mastocitoma visceral o sistémico

La afección visceral puede suceder como lesión metastático. El mastocitoma visceral primario (mastocitosis sistémico) es raro y no está bien caracterizado; se localiza en cavidad bucal, laringe, tráquea, mediastino, intestino, nasofaringe y nódulos linfáticos hepatopancreáticos. El mastocitoma gastrointestinal en animales pequeños comienza con una pequeña ulceración gastrointestinal que puede estar causado por el abuso en la aplicación de los fármacos antiinflamatorios no esteroidales. (Bonagura, 1997).

Algunos perros desarrollan úlceras gástricas o duodenales, posiblemente por la acción farmacológica de la histamina o la serotonina de los gránulos de los mastocitos. El gastrinoma y los mastocitomas son los únicos trastornos en que se considera la hiperacidez como mecanismo subyacente primario para la formación de úlcera. (Howard, 1983 y Bonagora, 1997).



(Figura, 6)

Mastocitoma con ulceración en la porción proximal del dudeno de un pointer, (Sturion, 2004).

### 2.3.4.- SIGNOS Y LESIONES

Si bien la consulta suele girar en torno a una masa cutánea visible, el paciente puede tener manifestaciones sistémicas relacionadas con los mediadores biológicos liberados desde los gránulos mastocíticos. Estos signos pueden variar desde un retardo en la cicatrización de heridas hasta un choque hipotensivo. Una alteración frecuente asociada con el mastocitoma es la disfunción digestiva. (Lemarié, *et al.*, 1995).

Las manifestaciones clínicas asociadas al mastocitoma, tienen importancia desde un punto diagnóstico y pronóstico; así mismo pueden llegar a modificar las perspectivas terapéuticas, por consecuencia de la liberación local o sistémica de las sustancias biológicamente activas almacenadas en los gránulos del mastocito. En algunas ocasiones, estos síntomas paraneoplásicos provocan un cuadro más grave o urgente que la presencia del propio tumor. (Martínez, 2000).

La mayoría de los tumores primarios o de piel no tienen signos sistémicos, pero puede haber metástasis regional o distantes al momento del diagnóstico. Los nódulos regionales son los más comúnmente afectados. Con las formas agresivas o avanzadas puede haber metástasis distante a órganos viscerales, (hígado, bazo y medula ósea). Los signos sistémicos dependen de la extensión de la enfermedad e incluyen anorexia, náuseas, vómito, diarrea, melena, dolor abdominal, arritmias, bronco espasmo, prurito, heridas quirúrgicas no cicatrizables y anemia. (Avellaneda, 2003).

La presencia de úlceras puede cursar de forma asintomático, si estos se perforan (15% de los casos) pueden producir peritonitis. En algunas ocasiones la sinología producida por las úlceras gastroduodenales pueden ser el primer motivo de consulta; en estos casos, los propietarios no relacionan la aparición de vómitos con la presencia de una masa cutánea que puede haber tenido una evolución lenta o poco aparente. En otras ocasiones, las úlceras pueden ser las principales responsables de la muerte del animal ya sea por hemorragia gástrica masiva o perforación, generalmente solo se presenta una lesión cutánea, pero es común que haya vísceras afectadas, lo que puede provocar los signos

que se presentan (por ejemplo, signos gastrointestinales debidos a úlceras). (Fener, 1991 y Martínez, 2000).

Desde el punto de vista clínico, las tres consecuencias más importantes del mastocitoma son la aparición de úlceras gastroduodenales, las coagulopatías y el retraso en los procesos de cicatrización. Otras manifestaciones tienen poca relevancia clínica (presencia de eosinófilos en la masa tumoral) o sólo se producen en casos extremos (shock hipotensivo por liberación masiva de los componentes vasoactivos de los mastocitos). Hasta un 83% de los casos de mastocitoma canino se acompañan de la presencia de úlceras gastrointestinales localizadas fundamentalmente en el fundus gástrico, píloro o porción anterior del duodeno. La presencia de úlceras gastroduodenales no se correlaciona con el estadio clínico, el grado histológico o la localización del tumor. Estas úlceras se producen por la liberación de histamina que estimula los receptores H2 y por la disminución de la gastrina. (Martínez, 2000).

Las lesiones son frecuentes en los órganos genitales externos o en los apéndices. Aparecen nódulos duros, redondos, protuberantes con alopecia y ulceración. Se puede presentar urticaria, prurito, o signos gastrointestinales, como resultado de la degranulación de las células cebadas lo que provoca la liberación de histamina y de otras sustancias vasoactivas. La esplenomegalia es una observación importante asociada en muchos casos. (Fener, 1991).

La liberación local de enzimas proteolíticas y aminas vasoactivas suelen producir un retraso de la cicatrización, que es clínicamente importante en el caso de ulceraciones espontáneas de la masa tumoral y sobre todo, en las heridas quirúrgicas (Figura 7). La unión de la histamina con los receptores H1 y H2 de los macrófagos produce la liberación de factores supresores de los fibroblastos, que contribuyen a este defecto de cicatrización. (Martínez, 2000).



(Figura 7)

Ulcera posquirúrgica en la extremidad de un Pastor Alemán, producida tras la extirpación de un mastocitoma indiferenciado. (Martínez, 2000).

### 2.3.5.- COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

El comportamiento biológico del mastocitoma es extremadamente variable y generalmente impredecible. Existen muchos variantes de estos extremos, cuando se ha adquirido alguna experiencia se puede decir con alguna exactitud la tendencia a la diseminación o a la recurrencia de mastocitoma, evaluando la madurez o inmadurez relativa de la población celular. Algunos trabajos indican que los tumores formados por mastocitos muy maduros no tienden a producir metástasis ni a la recurrencia, mientras que los compuestos de células más inmaduras suelen diseminarse. (Wedway, 1986 y Martínez, 2000).

Un tumor puede oscilar de benigno (que corresponde, generalmente, con tumores bien diferenciados) a extremadamente maligno. Se dice que si las células tumorales permanecen juntas en un solo sitio el tumor es benigno. Sin embargo, en algunos casos, las células tumorales se desprenden de la masa tumoral principal y pueden ser transportadas por la sangre o la linfa a sitios distantes, en donde se albergan y continúan creciendo. Se dice que esta forma de tumor es maligna. En principio, todos los mastocitomas deben considerarse potencialmente malignos. La mayor parte de los

estudios describen que en un 50% de los casos se confirma dicha malignidad y hasta el 76% de los perros con mastocitomas pueden llegar a desarrollar metástasis. La capacidad metastásica depende, fundamentalmente, del grado histológico del tumor; por ejemplo, se describe un 55-96% de metástasis en mastocitomas de grado III. (Tizard, 1995 y Martínez, 2000).

La mayoría de las veces las neoplasias afectan la médula ósea y piel. En un 70-90% de los casos de metástasis se afectan los ganglios linfáticos regionales; puede metastatizar también a diferentes órganos: bazo (46% de los casos), la cual aparece muy agrandada, con un característico color caoba y consistencia carnosa, en estos casos, en la circulación periférica suele haber un pequeño número de células cebadas, hígado (41%), y riñón o corazón aparece normalmente con distribución nodular; no suelen metastatizar a pulmón, aunque algunos autores describen que pueden existir metástasis en pulmón que se manifiestan como acúmulos intersticiales difusos. En ocasiones, las metástasis pueden presentarse como diseminación cutánea múltiple (Figura 8). (Carlyle, 1990 y Martínez, 2000).



(Figura 8)

Diseminación de un mastocitoma indiferenciado tras la extirpación quirúrgica del tumor primario (mismo perro de la figura 3). (Martínez, 2000).

En perros los mastocitomas cutáneos en las regiones perineales o inguinales frecuentemente metastatizan a los linfonodos poplíteos o abdominales, mientras que los mastocitomas que se encuentran alrededor del hocico, en la cavidad oral o nasal o en las uniones mucocutaneas frecuentemente metastatizan a los linfonodos regionales. En estas regiones, no puede predecirse por medio de la diferenciación citológica el comportamiento biológico del tumor, aun los bien diferenciados en cualquiera de las áreas anteriores pueden y casi siempre metastatizan. (Avellaneda, 2003).

### 2.3.6.- SINDROME PARANEOPLASICO DEL MASTOCITOMA

Se define como los signos sistémicos causados por efectos remotos del cáncer o su metástasis. En el mastocitoma canino este síndrome suele aparecer de forma frecuente y en algunos casos es tan severo que puede complicar la terapia del tumor primario, provocando el aumento de morbilidad y mortalidad de los pacientes. Por esta razón es importante que el médico veterinario sea capaz de identificar y manejar los síndromes paraneoplásicos presentes en un perro que padece cáncer. En el mastocitoma canino los síndromes paraneoplásicos presentes son:

- Hiperistaminemia
- Anemia
- Eosinofilia
- Anormalidades hemostáticas
- Disfunción renal

#### 2.3.6.1.- Hiperistaminemia

Este síndrome se asocia con el mastocitoma. La histamina liberada por este tumor se une a los receptores para histamina H1 y H2 en células parietales de la mucosa gástrica, esto resulta en hiperacidez, incremento en el flujo sanguíneo mucosal, edema y subsiguiente ulceración con melena, hematemesis y dolor abdominal. Los mastocitos cancerosos

contienen 25-50 veces más histamina que los normales, una característica central en la morbilidad asociada con la enfermedad. La ulceración gastrointestinal es un problema habitual con el mastocitoma y puede ser silenciosa. En el fondo estomacal, píloro y segmento duodenal anterior se producen úlceras en el 83%. Estudios han comprobado que los perros con mastocitoma tienen histaminemias más altas y gastrinemias más bajas que los normales. La hipogastrinemia sería el resultado de un servomecanismo negativo por la hiperacidez gástrica. Sin embargo, la aplicación clínica de tales estudios es cuestionable por la falta de correlación con los signos. (Lemarié, *et al.*, 1995 y Soberanes, 2001).

El retardo cicatrizal posablación quirúrgica es un problema rutinario atribuido al incremento de las enzimas proteolíticas y aminas vasoactivas relacionadas con el mastocitoma. La estimulación de los receptores H1 y H2 sobre los macrófagos redundaría en la liberación de un factor supresor de fibroblastos, el cual reduciría la fibroplasia demorando la cicatrización. El choque hipotensivo por liberación masiva de histamina y otras sustancias vasoactivas es una complicación rara en veterinaria, pero puede suceder con la manipulación o más frecuente, cuando se emplea criocirugía o hipertermia. (Lemarié, *et al.*, 1995).

#### 2.3.6.2.- Anemia

La anemia en el mastocitoma puede ser ocasionada por enfermedad crónica, invasión de medula ósea por células tumorales, pérdida de sangre. En muchos pacientes no es clara la causa de la anemia y entonces se le denomina anemia de la enfermedad crónica, esta se asocia con una disminución en la vida promedio de los eritrocitos, metabolismo y almacenaje de hierro alterado y una respuesta disminuida de la medula ósea. Clínicamente esta anemia es reconocida como normocítica normocrómica, con celularidad normal de medula ósea y metabolismo disminuido de hierro y secuestro de hierro en el sistema reticuloendotelial. (Soberanes, 2001).

### 2.3.6.3.- Eosinofilia

Se ha observado en perros con mastocitomas y diversas neoplasias proliferativas. El mecanismo fisiopatológico exacto no se conoce pero se postula que puede ser provocado por un factor eosinofílico producido por el tumor, liberación de sustancias quimiotácticas de la necrosis tumoral, formación de complejos inmunes liberación de histamina y la formación de factores quimiotácticos para linfocitos T. (Soberanes, 2001).

### 2.3.6.4.- Anormalidades hemostáticas

Las alteraciones en la coagulación se asocian frecuentemente a los mastocitomas, raramente aparecen coagulopatías sistémicas con alteraciones en los factores de coagulación a no ser que se produzca una coagulación intravascular diseminada asociada al desarrollo tumoral. La liberación de heparina por parte de los mastocitos neoplásicos provoca problemas locales de coagulación que se manifiestan con tendencia a hemorragias durante la extirpación quirúrgica, o incluso cuando se realiza una aspiración con aguja fina con fines diagnósticos en la que se puede producir un sangrado persistente y difícil de controlar. En algunas ocasiones, los defectos de coagulación locales hacen que la masa tumoral tenga la apariencia de un hematoma o un tumor vascular (Figura 9). (Martínez, 2000).



(Figura, 9)

Mastocitoma en la región axilar de un Pastor Alemán, infiltrante y adherido a planos profundos. Obsérvese la aparición clínica de hematoma o tumor vascular. (Martínez, 2000).

#### 2.3.6.5.- Disfunción renal

Las enfermedades paraneoplásicas renales pueden presentarse por la deposición de amiloide, paraproteinemias, hipercalcemia y deposición de complejos inmunes asociados al tumor. En perros es común la glomerulonefritis por neoplasias. También se ha reportado en 33-40% de los perros mastocitomas localizados y en 69% con mastocitomas sistémicos. (Soberanes, 2001).

#### 2.3.7.- DIAGNOSTICO

Integrar el diagnóstico de que el paciente que tenemos en consulta padece cáncer, puede en algunos casos ser sumamente fácil (masas visibles), siguiendo una metodología básica (historia clínica, examen físico, punción con aguja delgada y/o biopsia), pero en otros casos puede llegar a convertirse en un verdadero reto diagnóstico para el médico internista, ya que los signos clínicos presentes pueden ser provocados por el cáncer directamente al invadir órganos e impedir o alterar su función, o bien indirectamente al provocar signos en otros órganos a través de lo que se conoce como síndrome paraneoplásico. Lo que obliga al médico a realizar exámenes de sangre (hemograma y perfil bioquímico), orina (urianalisis), radiografías simples y con medio de contraste, ultrasonografía, punción de medula ósea, etc., e interpretar los resultados en forma lógica y siempre relacionarlos en el contexto del paciente para ubicar el tumor primario, su posible metástasis y sus relaciones con el síndrome paraneoplásico. Los puntos clave a considerar en el diagnóstico del paciente con cáncer son:

- 1.-Seguir una metodología básica como: El expediente clínico orientado a problemas (ECOP).

- 2.-Interpretar resultados con el paciente.
- 3.-Si hay dudas repetir el estudio.
- 4.-Coordinación con el patólogo.
- 5.-Sí los signos no cuadran pensar en síndrome paraneoplásico.
- 6.-Identificar tumor primario, metástasis, invasión de nódulos linfáticos y síndrome paraneoplásico. (Soberanes, 2001).

#### 2.3.7.1.- Historia clínica (anamnesis)

Es habitual que los dueños describan que las masas observadas en su animal aumentan y disminuyen de tamaño de forma periódica. Estas diferencias de tamaño son consecuencia del edema local y la inflamación producida por la liberación de histamina y enzimas proteolíticas. Este punto de la anamnesis permite al veterinario sospechar de la presencia de un mastocitoma, se puede apoyar la sospecha clínica al preguntar si se han aplicado recientemente medicamentos ulcerógenos, si durante la exploración detectamos el signo de Darier o una tendencia excesiva a la hemorragia. (Birchard, 1996 y Martínez, 2000).

Otros signos claves:

1) Pérdida de peso en un paciente geriátrico en el cual se han descartado el hipertiroidismo, insuficiencia renal crónica, y enfermedades hepáticas y renales puede ser el resultado de un tumor maligno.

2) La presencia de melena ó hematemesis en un paciente en el cual se han descartado otras causas comunes de úlceras gastrointestinales (GI) (eg; antiinflamatorios no-esteroides, cuerpos extraños, o enfermedades renales y hepáticas) sugiere la presencia de un tumor GI (linfoma, leiomioma o leiomiosarcoma, carcinoma), un mastocitoma diseminado, o un gastrinoma.

3) Cualquier masa, tumor, o deformaciones óseas en un perro o gato geriátrico debe ser evaluada para determinar si es la consecuencia de un proceso neoplásico. (Couto, 2005).

#### 2.3.7.2.- Examen físico

Efectuar un examen dermatológico cuidadoso en busca de masas compatibles con mastocitoma. Durante la exploración clínica se debe prestar atención a todos los nódulos linfáticos, particularmente si se sospecha que el paciente tiene cáncer. La presencia de linfadenopatía generalizada o regional siempre debe ser evaluada por medio de aspiración por aguja fina. Las secreciones hemorrágicas ó pútridas de los orificios corporales también sugiere la presencia de un tumor en esas áreas. (Birchard, 1996 y Couto, 2005).

En ocasiones, la manipulación mecánica del mastocitoma durante el examen físico y la toma de muestras puede provocar la degranulación masiva de mastocitos, lo que supone una rápida inflamación de la zona y la aparición de eritema. Esta evolución, denominada signo de Darier, puede llegar a ser muy espectacular y provocar nerviosismo, tanto en el clínico que está evaluando el caso como en el propietario que se enfrenta con que, después de la atención veterinaria, el tumor de su animal es mayor que antes de llevarlo a la clínica. La aparición del signo de Darier tiene un importante significado diagnóstico. (Martínez, 2000).

#### 2.3.7.3- Pruebas de laboratorio

Se recomienda que todos los perros sean evaluados por medio urianalisis, hemograma, química sanguínea general y otras pruebas complementarias. Si se considera que el paciente esta en grave riesgo de metástasis o de alguna enfermedad intercurrente se recomienda la aspiración de linfonodos regionales que drenan del tumor primario, estudios de radiología de tórax o ultrasonido de abdomen. Solo se toman estudios invasivos (aspiración o biopsia hepática, esplénica o de medula ósea) en pacientes con un alto índice de sospecha de metástasis. (Avellaneda, 2003).

#### 2.3.7.3.1- Hemograma completo

Todo animal con un mastocitoma debe ser evaluado para determinar la extensión del proceso mediante la realización de un hemograma completo (valorando la presencia de mastocitos en sangre circulante; si es necesario, debe realizarse una aspiración de médula ósea) determinación de sangre oculta en heces y búsqueda de metástasis. (Avellaneda, 2003).

La presencia de mastocitos circulantes en el hemograma es más frecuente en el gato que en el perro. También se reconocen resultados positivos falsos en procesos inflamatorios agudos. La eosinofilia y basofilia periféricas, en apariencia causadas por la liberación de factores quimiotácticos, son sugestivas de una diseminación sistémica. El hemograma puede mostrar anemia atribuida a úlceras digestivas, hiperesplenismo, secuestro esplénico, eritrofagocitosis por mastocitos o cobertura celular con anticuerpos. (Lemairé, *et al.*, 1995).

#### 2.3.7.3.2.- Perfil químico

Sirve a los efectos de una evaluación detallada del paciente geriátrico canceroso. En la mastocitosis humana hay hipocolesterolemia (mediada por la lipoproteína lipasa). (Lemairé, *et al.*, 1995).

#### 2.3.7.3.3.- Urianálisis

Tiene la misma importancia del anterior. En la mastocitosis sistemática, se ha encontrado aumento de un metabolito metilado de la histamina. El urianálisis no suele detectar la glomerulonefritis que suele vincularse con el mastocitoma. (Lemairé, *et al.*, 1995).

#### 2.3.7.4.- Estudio citológico.

La citología es una herramienta de gran utilidad en la práctica del médico veterinario para el diagnóstico del cáncer. A pesar de sus limitaciones, se recomienda la obtención de muestras citológicas en todos los casos, ya que proporciona un diagnóstico rápido y fiable de mastocitoma. Además permite estimar en cierta medida el grado de diferenciación celular; que permite programar el protocolo terapéutico más adecuado. (Martínez, 2000 y Álvarez 2001).

El diagnóstico citológico se basa en demostración de gránulos citoplasmáticos oscuros obtenidos por examen de extensiones o frotis por impresión, o aspiración con aguja fina y en biopsia por escisión. En algunas muestras tumorales, son tan numerosos que el núcleo queda oscurecido, aunque con mayor frecuencia dichos gránulos son difíciles de encontrar. Son mucho más evidentes cuando se utilizan coloraciones de Giemsa o metacromáticas, que con hematoxilina y eosina; muchas veces es necesario el uso de dichas tinciones especiales para realizar el diagnóstico. (Carlyle, 1990 y Fener, 1991).

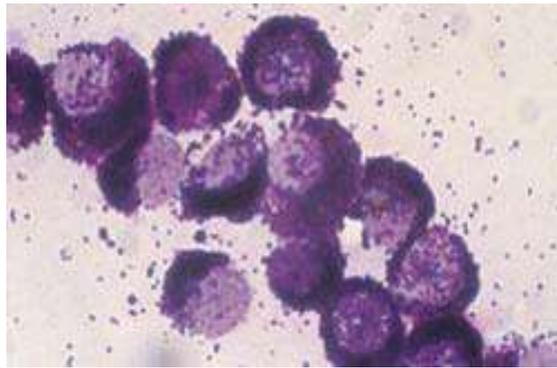
Las células tumorales exhiben acumulaciones periféricas de micro filamentos, microtubulos dispersos al azar y pequeños racimos de retículo endoplasmático liso. Las células mastocíticas también presentan tres tipos de gránulos a) gránulos esféricos con una matriz amorfa y densa a los electrones; b) gránulos de forma irregular que poseen una membrana externa limitante y una matriz interna que contiene estructuras laminadas, y c) gránulos que contienen estructura de membranas no organizadas similares en apariencia a los espirales de mielina. (Howard, 1983).

Las células tumorales son de tipo redondo o poligonales y grandes, se encuentran juntas aunque no en estrecho contacto y forman masas uniformes por debajo de la epidermis que protruye. Se infiltran entre las fibras colágenas de la región, las que persisten por algún tiempo, de tal forma que la zona marginal del tumor puede confundirse con una infiltración inflamatoria. (Carlyle, 1990).

Con respecto a la diferenciación citológica se categoriza en tres grados, el más común es la escala de Patnaik<sup>3</sup> Grado 1 cuando los tumores están compuestos por células maduras y bien diferenciadas, tiende a ser no metastático (solo un 10% es metastático) y confinado localmente a la piel; Grado II con células de diferenciación moderada es generalmente localizado pero algunos pueden ser agresivos y metastatizar a los linfonodos regionales y órganos distantes y Grado III con células pobremente diferenciadas, tiende a ser biológicamente agresivo con rangos de metástasis entre 55% y 96%. (Avellaneda 2003).

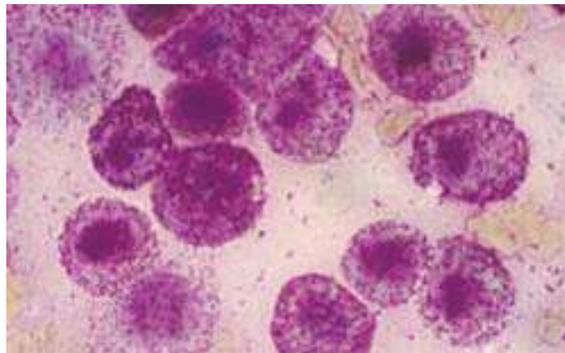
Los mastocitomas pueden ser confusos en ocasiones, pero en general los bien diferenciados son fácilmente diagnosticados. La mayoría de los mastocitomas exfolian un elevado número de células redondas con una cantidad moderada de citoplasma que contiene un número variable de gránulos uniformes y redondos, que se tiñen metacromáticamente con Giemsa, adoptando un color púrpura, el núcleo también redondo, puede aparecer pálido consecuencia de la gran avidéz tintorial de los gránulos; en tumores que contienen abundantes gránulos, el núcleo puede aparecer oscurecido por los gránulos citoplasmáticos, lo que dificulta su evaluación morfológica. (Martínez, 2000).

Los mastocitos se rompen con facilidad y liberan los gránulos que pueden observarse en el fondo de la preparación. Los tumores más anaplásicos presentan células con un escaso número de granulaciones, observándose claramente los criterios citológicos de malignidad. Es frecuente la presencia de un infiltrado de eosinófilos. Este infiltrado es útil para diferenciar tumores anaplásicos de otros tumores de células redondas. En ocasiones, las técnicas de tinción rápida no tiñen adecuadamente los gránulos de los mastocitos, lo que dificulta el diagnóstico, ya que las células pueden parecer células linfoides, plasmáticas, macrófagos e, incluso, células epiteliales. Por ello, es necesario evaluar cuidadosamente las preparaciones en el caso de que se empleen estas técnicas de tinción; (Figuras 10, 11 y 12). (Martínez, 2000 y Tvedten, 2005).



(Figura, 10).

Aspiración con aguja fina. Tinción May-Grunwald-Giemsa. Obsérvese el elevado número de gránulos citoplasmáticos que contienen las células. Histológicamente se corresponde con un mastocitoma bien diferenciado (x100). (Martínez, 2000).



(Figura, 11).

Aspiración con aguja fina, Tinción May-Grunwald-Giemsa. Obsérvese que las células contienen un número variable de gránulos citoplasmáticos. Ligera anisocariosis. Histológicamente se corresponde con un mastocitoma de grado intermedio de diferenciación (x100). (Martínez, 2000).

#### 2.3.7.4.1.-Técnicas de recolección.

Las muestras citológicas pueden ser recolectadas por diferentes técnicas: impresión, raspado y punción con aguja fina. La técnica de recolección utilizada depende de la localización anatómica y características del tejido para hacer el muestreo. Cuando es posible, varias muestras deben ser recolectadas con el fin de dejar algunas sin teñir por si es necesario realizar tinciones especiales o remitir las muestras. (Álvarez, 2001).

##### 2.3.7.4.1.1.-Improntas

Esta consiste en presionar la muestra o lesión sobre un portaobjetos, se utiliza en lesiones externas o en tejidos removidos durante la cirugía. Tiene como desventaja que se obtiene una muestra superficial recolectando pocas células, sangre o bacterias secundarias a la lesión, lo que la mayoría de las veces oculta el diagnóstico. En el caso de neoplasias cutáneas, este procedimiento sólo puede realizarse si la piel que recubre la neoplasia se encuentra ulcerada. En este caso, basta con hacer contactar un portaobjetos (limpio y desengrasado) con la zona de lesión; sin embargo, esta primera impresión sólo refleja un proceso bacteriano secundario y/o inflamación. Por lo que es recomendable una vez hecho esto, limpiar perfectamente el área ulcerada con solución salina fisiológica, para retirar el detrito y secar con un paño o papel absorbente, ya que el exceso de líquido (solución salina o sangre) disminuye la adhesividad de las células al portaobjetos. Una vez que la úlcera ha sido limpiada se procede a contactar el portaobjetos con la úlcera, estas impresiones deben realizarse sin ejercer presión al momento de contactar ambas superficies procurando además realizar varias impresiones en la misma laminilla para su posterior fijación. (Álvarez, 2001).

Es importante resaltar que mediante esta técnica de muestreo el material obtenido es mínimo, comparado con la PAF y más aún, en neoplasias que se originan de tejido conectivo (como los fibrosarcomas) este método no es conveniente, debido a que sólo proporciona laminillas acelulares. (Álvarez, 2001).

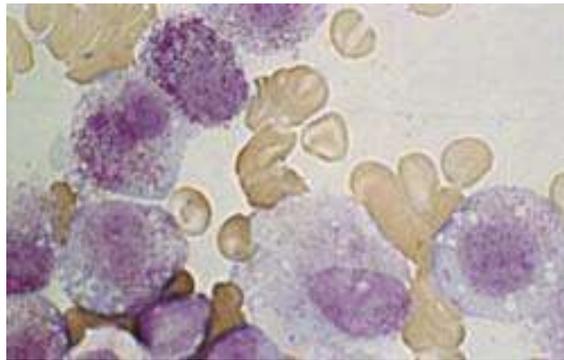
La identificación de mastocitomas por frotis de impresión es una de las aplicaciones más útiles del diagnóstico citológico de muestras obtenidas por aspiración o con aguja fina. Las células tumorales tienen gránulos citoplasmáticos que toman coloración metacromática. Cuando los frotis de impresión del material de biopsia o de material quirúrgico se tiñen con colorante de Wright, los gránulos aparecen como corpúsculos de color púrpura o púrpura rojizo. La presencia de mastocitos en número masivo identifica al punto a estos tumores como mastocitomas. Estos tumores pueden presentar células muy maduras con grandes gránulos teñidos oscuros. Otros constan principalmente de células inmaduras con gránulos finos de tinción más clara. (Wedway, 1986).

#### 2.3.7.4.1.2.-Raspado.

Se realiza un raspado del tejido o lesión con una hoja de bisturí, el material colectado es colocado sobre un portaobjetos para realizar un frotis por deslizamiento. Se utiliza en lesiones externas o en tejidos removidos durante la cirugía y tiene como ventaja que se obtiene una mayor cantidad de células del tejido a estudiar en comparación a la impresión. (Álvarez, 2001).

#### 2.3.7.4.1.3.- Aspiración con aguja fina.

Se utiliza para la obtención de muestras cutáneas, subcutáneas, nodulos linfáticos, órganos abdominales o torácicos y masas intracavitarias. Los oncólogos, frente a una masa, deben puncionar (excepto en tumores de mama que pueden dar erróneos) sobre todo se recomienda hacer un aspirado con aguja fina antes que nada. Debe ser evidente el desplazamiento de la anatomía histológica normal por capas de células cebadas para confirmar un diagnóstico de mastocitoma. Un colorante azul de toluidina es útil para identificar estas células. (Fener, 1991 y Álvarez, 2001).



(Figura 12).

Aspiración con aguja fina. Tinción May-Grunwald-Giemsa. Obsérvese que algunas células presentan una granulación muy fina y dispersa. Anisocariosis marcada, presencia de nucleolos múltiples. Histológicamente se corresponde con un indiferenciado (x100). (Martínez, 2000).

El material requerido para realizar la PAF es el siguiente:

- Jeringa de 10 o 12 ml con aguja calibre 21 o 25
- Portaobjetos
- Portajeringas (no indispensable)
- Material para identificar la muestra: puede ser un lápiz diamante o con punta de carburo de tungsteno, o simplemente cinta adhesiva y un lápiz.
- Sacar el aire o fijar con alcohol etílico 96 (para tinciones específicas). (Álvarez, 2001).

#### 2.3.7.4.2.- Procedimiento de muestreo.

El procedimiento de muestreo es extremadamente sencillo. Se utiliza una aguja del número 21 a 25 y jeringas de 10 y 12 cc, el tamaño de la aguja depende de la consistencia de la masa u órgano con el fin de obtener una suficiente cantidad de células evitando la contaminación con sangre. Una vez que se ha delimitado la tumoración, se realiza asepsia

tal cual se hace en cualquier venopunción, utilizando alcohol etílico 96 o benzal, se deja un pequeño vacío (0.5 ml es suficiente) en la jeringa. (Álvarez, 2001).

Se introduce la aguja en la tumoración, en este momento se realiza presión negativa intensa (el embolo debe llegar a la marca de 8 a 9 ml), la cual se mantiene durante todo el proceso de muestreo y se procede a efectuar movimiento de adelante hacia atrás o de entrada y salida, procurando que la aguja se mantenga todo el tiempo dentro de la tumoración. Esto es para asegurar extraer suficiente material, mismo que en la mayoría de los casos queda confinado en el cuerpo de la aguja y cubeta de la misma. El tiempo requerido para realizar el muestreo es mínimo (sólo segundos). (Álvarez, 2001 y Tvedten, 2005).

Una vez que se considera que la PAF ha sido suficiente, se libera la presión negativa y cuando el embolo queda estático se retira la aguja del tumor y se procede a realizar los frotis. Para hacer mucho más eficiente la toma de muestras existen en el mercado adaptador para la jeringa, los cuales facilitan enormemente la obtención rápida de una excelente muestra; estos adaptadores comúnmente se denominan pistolas portajeringas. No se debe sacar la jeringa con presión negativa porque puede romper las células que se absorben. (Álvarez, 2001 y Tvedten, 2005).

b) Elaboración frotis: La técnica más empleada para la elaboración de los frotis es la de aplastamiento. Una vez que la aguja se ha retirado de la tumoración, esta se separa de la jeringa, la cual se llena por completo con aire y posteriormente se vuelve a conectar la aguja (que es la que contiene el material en la mayoría de los casos) y se expelle el material sobre un portaobjetos limpio y desengrasado, colocándose un segundo portaobjetos sobre este. Una vez hecho esto, por simple adhesión se expande el material sobre el portaobjetos y en caso de que esto no suceda se puede aplicar presión digital muy suave para que el material se expanda. El segundo portaobjetos es deslizado suave y rápidamente sobre el primero y se separan, es en este momento en el que se procede a fijar las los frotis. (Rangel, 2001).

c) Métodos de fijación: La fijación de los especímenes citológicos depositados en una laminilla es vital para evitar cambios en la morfología celular que indiscutiblemente van a alterar e incluso nulificar la interpretación de los hallazgos microscópicos. Actualmente se utilizan dos métodos de fijación basados en el estatus de hidratación de la célula al momento de la fijación. Cada uno conlleva ventajas y desventajas sobre el otro; sin embargo no se contraponen, más aún son complementarios. (Álvarez, 2001).

1.- Fijación en seco: También denominada fijación al aire, o mal llamada muestras sin fijar. En esta una vez que se ha realizado el frotis se debe secar lo más rápido que sea posible, incluso puede recurrirse a realizar movimientos en abanico, ya que el frotis se ha secado; es decir, que las células presentes en ese frotis están totalmente secas se procede a aplicar el fijador sobre la laminilla por un periodo no menor a tres minutos. El fijador de elección para estos casos es el metanol. Este tipo de fijación se utiliza primordialmente para tinciones tipo Romanowsky (Wright, Giemsa, Diff-Quik, etc.). (Álvarez, 2001).

2.- Fijación en Húmedo: También denominada por algunos autores como fijación en alcohol. En este caso, al terminar de realizar el frotis este debe contactar con el fijador en un periodo no mayor a tres segundos, sin permitir que la laminilla se seque. Es decir la célula debe estar perfectamente hidratada al momento que se fija, de ahí el nombre de fijación en húmedo. Si se utiliza alcohol etílico 96 o como fijador, la laminilla debe sumergirse en este por un periodo mínimo de quince minutos. Transcurrido este tiempo, la laminilla se saca del fijador y se seca al aire para ser remitida al laboratorio. (Álvarez, 2001)

El uso de alcohol, es una manera sencilla y económica para fijar los especímenes citológicos, pero no es la única; ya que pueden emplearse fijadores en aerosol, los cuales crean una capa protectora sobre las células, lo que las preserva en óptimas condiciones, sobre todo si las laminillas tardaran varios días en llegar al laboratorio, como es el caso de las muestras remitidas a través del correo o de la mensajería. En este caso, una vez realizado el frotis y antes de que se seque el material, se debe aplicar una capa del aerosol sobre la laminilla a una distancia no menor a 20 cm, y dejar secar al aire. Es de vital

importancia comunicar al laboratorio el método de fijación que se ha empleado en cada caso, para que el laboratorio seleccione el tren de tinción más conveniente en cada caso. (Álvarez, 2001).

#### 2.3.7.5.- Estudio histológico

El examen microscópico del tejido tumoral además de evidenciar la estirpe histológica y grado de malignidad de acuerdo a la morfología celular, permite hacer una evaluación de la arquitectura del tejido proporcionando datos que nos es posible valorar en un estudio citológico tales como: la invasión del estroma por células neoplásicas, la permeación vascular y linfática, el modo de crecimiento de la neoplasia y los bordes quirúrgicos que permiten dar un diagnóstico morfológico definitivo y un pronóstico de sobrevida. Para este proceso se emplea como fijador una solución de formol al 10% amortiguado a un pH de 7.4. A este pH el proceso de fijación de la muestra es mucho más eficiente y se crean menos artefactos visuales que en una solución de formol que no este amortiguada. Es importante que la muestra remitida sea sumergida en una solución de formol en proporción de 1 a 10. (Rangel, 2001).

Se debe remitir un fragmento superficial de la neoplasia, de la porción central y otra del borde quirúrgico. Puesto que no sólo es importante establecer el tipo de neoplasia, sino que también debe considerarse si el borde quirúrgico presenta o no células neoplásicas. Dato que es muy importante para determinar si una neoplasia (aunque sea benigna) puede recidivar. En el caso particular de tejidos extremadamente duros es conveniente realizar un corte longitudinal en toda la pieza quirúrgica, para favorecer la rápida fijación; pues son un tanto menos permeables al fijador. Además se debe evitar utilizar tejidos congelados porque las células al congelarse se cristalizan y al descongelarse se rompen, dando imágenes microscópicas que pueden confundir o encubrir el diagnóstico de la neoplasia. (Rangel, 2001).

Todo lo anteriormente expuesto, nos permite concluir que la correcta toma muestras es vital para establecer un diagnóstico microscópico confiable y por ende, ofrecer a nuestros

pacientes un mejor tratamiento y pronóstico de sobrevivencia. En histología se recomienda utilizar la biopsia por incisión y la biopsia por escisión para el caso de las neoplasias. (Rangel, 2001).

#### 2.3.7.5.1.- La biopsia excisional

Consiste en coger una elipse del tejido alrededor del nódulo o masa. Sólo debe hacerse en neoplasias benignas. La biopsia excisional también permite obtener tejido, pero extirpa la totalidad del tumor. En la cual se realiza una escisión amplia en donde se retira hasta parte del tejido normal con el fin de que aumente la posibilidad de reseca todo el tumor microscópico y macroscópico. (Bonagora, 1997).

#### 2.3.7.5.2.- La biopsia incisional.

La biopsia incisional, consiste en la obtención de tejido normal y anormal de una lesión sin extirparla en su totalidad; es estrictamente un procedimiento diagnóstico y se hace en tumores malignos. Las biopsias incisionales se indican para definir el tipo de tumor que existe y ayudar al cirujano a planear la clase de operación necesaria. (Bonagora, 1999).

Todos los mastocitomas, principalmente los de los perros se deberán considerar potencialmente malignos, y el potencial de malignidad se deberá evaluar por medio de dos criterios: la diferenciación citológica de las células tumorales y la localización anatómica de la lesión. Otros factores incluyen el estado clínico, raza y recurrencia. (Avellaneda, 2003).

Histológicamente, se distinguen tres grados de mastocitoma basado en función del nivel de diferenciación celular, criterios histológicos de malignidad y características del estroma: el grado I o bien diferenciado (36% de los casos); el grado II o intermedio (45% de los casos) y el grado III o poco diferenciado o anaplásico (20-30% de los casos). En función de la localización y extensión del proceso, puede definirse el estadio clínico de la enfermedad, (Tabla 3). (Martínez, 2000).

Tabla 3. Estadios clínicos del mastocitoma según la OMS

Estadio	Características
I	Una lesión solitaria en la dermis o tejido subcutáneo sin afección de linfonodos ni de enfermedad sistémica.
II	.una lesión en la dermis o tejido subcutáneo con afección del linfonodo regional o varias lesiones en dermis sin evidencia de metástasis.
III	Lesiones múltiples o recurrentes o una gran masa infiltrante, con o sin afección de linfonodos. Sin evidencia de enfermedad sistémica o metástasis.
IV	Tumores con metástasis y enfermedad sistémica.

(Martínez, 2000).

#### 2.3.7.6.- Pruebas complementarias

##### 2.3.7.6.1.- Evaluación de los nódulos linfáticos regionales

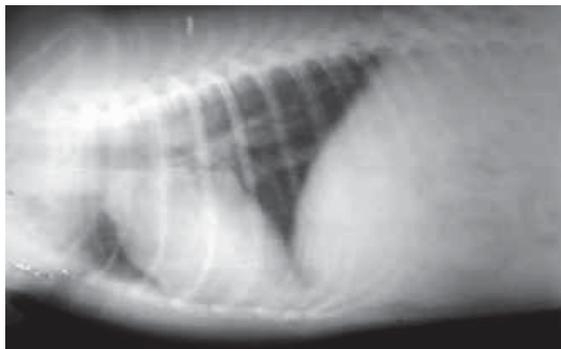
El clínico debe de realizar una aspiración con aguja de los nódulos linfáticos regionales en caso de presentar aumento de tamaño. Los nódulos normales caninos contienen células cebadas, por ende su presencia no indica diseminación sistémica. Se ha demostrado que cerca del 76% de los mastocitomas hacen metástasis al nódulo satélite en el momento del diagnóstico. La presencia de agregados de células cebadas (y de eosinófilos) es indicativa de que el MCT no se encuentre únicamente confinado al sitio primario. Debido a que las células cebadas no tumorales pueden infiltrar un nódulo linfático en respuesta inflamatoria, una citología sospechosa, debe de ser confirmada con una biopsia. La linfadenopatía regional combinada con la presencia de numerosos mastocitos y eosinófilos en un paciente con mastocitoma cutáneo sugiere metástasis y requiere un tratamiento diferente al de la escisión sola. Como los tumores suelen localizarse en la zona corporal caudal puede ser difícil la aspiración nodular. La evaluación de los nódulos sublumbar e ilíacos

puede requerir técnicas de imágenes. La adenomegalia sublumbar e ilíaca debería considerarse el resultado de metástasis. (Lemarié *et al.*, 1995 y Moore, 2005).

#### 2.3.7.6.2.- Radiología/ecografía

La ultrasonografía es de utilidad para establecer el estado clínico de un perro con MCT cuando se utiliza de manera conjunta con histopatología o citología. Una hepatomegalia o esplenomegalia pueden ser indicativas de la diseminación sistémica del MCT. A diferencia de muchos otros tumores, la metástasis pulmonar es poco común. (Lemarié *et al.*, 199).

Las placas de abdomen sirven para valorar el tamaño nodular y aspecto de las vísceras. Los sitios habituales de metástasis son los nódulos linfáticos y sublumbares, hígado, bazo y riñones. En el perro los focos metastásicos asientan en el bazo e hígado en el 46 y 41% de los casos respectivamente. La ecografía también es aprovechable para reconocer metástasis y guiar la aspiración de zonas sospechosas. En general, la ecografía se considera más sensible que la radiología para este propósito. (Lemarié *et al.*, 1995 y Moore, 2005).



(Figura 13)

Diagnóstico de mastocitoma de un terrier escocés, con implicación de cardiomegalia. (Moreno, 2000).

#### 2.3.7.6.3.- Frotis de capa leucoplaquetaria.

En la valuación citológica de la porción leucocítica del hematocrito ("Buffy coat smear"), se debe de tener cuidado al interpretar citológicamente la porción leucocítica del hematocrito, debido a que la elevación del número de células cebadas en sangre ha sido reportada en una variedad de enfermedades agudas inflamatorias en el perro. Los mastocitos circulantes se detectan mejor concentrándolos en la capa leucoplaquetaria. La presencia de más de 2-3 mastocitos circulantes pero sugestiva e inespecífica, de una difusión sistémica y en general se asocia con enfermedad avanzada. Esta prueba se emplea para vigilar al paciente luego de la cirugía. La mastocitemia también se relaciona con procesos inflamatorios agudos digestivos (por ej., enteritis parvoviral) y de la cavidad pleural en perros. (Lemairé, *et al.*, 1995).

#### 2.3.7.6.4.- Aspiración de médula ósea

La presencia de mastocitos en médula ósea se considera sugestiva de difusión sistémica del tumor y conllevaría un pronóstico malo. Se juzga como más sensible que el método anterior para determinar la existencia de enfermedad sistémica. La presencia de >1% de células cebadas indica una diseminación sistémica de la enfermedad es por ello que la detección de más de 10 mastocitos / 1000 células es anormal en el perro. (Lemarié, *et al.*, 1995 y Moore, 2005).

#### 2.3.7.6.5.- Sangre oculta en heces

Las pruebas de detección de sangre oculta en heces pueden ser útiles en la evaluación de pacientes con mastocitoma. Si la melena o sangre franca no se advierten a simple vista puede realizarse esta prueba. El resultado positivo sugiere neoplasia o ulceración digestiva si se descarta la parasitosis. Los resultados positivos falsos son comunes si la dieta contiene carne roja hasta 3 días antes del estudio. En muchos de los casos, las heces pueden contener pequeñas cantidades de sangre que es insuficiente para producir

melena. Las pruebas de detección de sangre oculta en heces pueden ser útiles en la evaluación de pacientes con mastocitoma. (Lemarié, *et al.*, 1995 y Moore, 2005).

### 2.3.8.- TRATAMIENTO

La búsqueda del protocolo terapéutico más adecuado para tratar el mastocitoma canino es uno de los principales objetivos de la oncología veterinaria. Pese a las numerosas opciones terapéuticas disponibles no siempre se alcanza una cura definitiva. Según el estado del paciente, grado histopatológico y estadio clínico pueden implementarse 2 o más modalidades. Debido a la alta incidencia de ulceración gastrointestinal, algunos autores recomiendan el uso de bloqueantes H2 (cimetidina = 510 mg/kg/8 horas o ranitidina = 2 mg/ kg/8 horas) en todos los casos. La mastocitosis sistémica demanda una quimioterapia agresiva y en general se asocia con pronóstico malo. (Lemarié *et al.*, 1995 y Martínez, 2000).

Cuando se descubre la existencia de un tumor, primero debe tratarse con antihistamínicos antes de manipular la masa a fin de reducir a un mínimo los efectos sistémicos de la degranulación iatrogénica de las células cebadas. (Fener, 1991).

#### 2.3.8.1.- Cirugía

En los últimos años se ha considerado que la cirugía, es uno de los métodos más importantes en el tratamiento de tumores. Sin embargo para su realización primero deben de hacerse una serie de estudios que permitan determinar la fase de desarrollo del tumor con el fin de que el cirujano realice una buena extirpación. (Bonagura, 1997).

La escisión quirúrgica completa es el tratamiento de elección indicada en tumores solitarios sin evidencia de la implicación de nódulos linfáticos regionales o de metástasis sistémica. Este tratamiento depende del grado, la localización y el estado clínico del tumor. La ablación quirúrgica es la base terapéutica para la mayoría de los mastocitomas y es

necesario realizarla con un amplio margen, mínimo de 3 cm. (lateral y en profundidad), la eliminación de un plano facial por debajo del tumor y debe incluir el nódulo linfático regional, si se sospecha la presencia de metástasis. Algunos autores emplean 5 cm. de margen si la zona lo permite. Con este acercamiento quirúrgico agresivo la recurrencia de MCTs de grado histológico 1 y 2 es muy baja. Con cirugías conservadoras, más del 50% de los mastocitomas recidivan; incluso, con cirugías agresivas, el índice de recidivas alcanza el 30% de los casos. (Lemarié, *et al.*, 1995, Martínez, 2000, Avellaneda, 2003 y Moore, 2005).

El pretratamiento con corticosteroides intralesionales o parenterales puede ayudar a reducir el volumen tumoral o tumefacción local y por ende facilitar la extracción en zonas que plantean inconvenientes quirúrgicos. Si el estudio histológico revela la existencia de células tumorales en los márgenes de la lesión se recomienda reintervenir inmediatamente. Es necesario evaluar los márgenes quirúrgicos mediante raspado y evaluación citológica de los bordes del tejido eliminado (en el acto quirúrgico), de forma que puedan realizarse márgenes más amplios si fuera necesario. (Lemarié, *et al.*, 1995 y Martínez 2000 y Avellaneda, 2003).

Si el tumor es un grado 1 o 2 la escisión debe ser completa. Si el tumor no puede ser resecado quirúrgicamente debido a la localización, o si es un grado histológico 3, un tratamiento posterior esta indicado. El paciente debe ser evaluado para una segunda cirugía o radioterapia. Una segunda cirugía debe de incluir el sitio de escisión previo además de 2 a 3 cm, de márgenes laterales, así como de un plano profundo adicional de tejido. (Moore, 2005).

#### 2.3.8.2.- Radioterapia

En la actualidad, se cuenta con nuevas herramientas para el tratamiento del cáncer de los animales de compañía. A la cirugía y la quimioterapia, podemos sumarle, la radioterapia externa. Desde el primer uso de radiaciones, para el tratamiento de tumores en los

animales (Richard Eberlein, 1906) hasta hoy, la radioterapia desempeña un rol muy importante en el tratamiento local de los tumores. (Soberano, 2004).

Si no se puede escindir ampliamente se necesitara aparte radioterapia local. Estos procedimientos en tumores pequeños bien diferenciados localizados usualmente es exitosa (aprox. 95%), pero en tumores recurrentes o que han tenido metástasis la respuesta al tratamiento es impredecible. La respuesta tumoral a la radiación es dependiente de la dosis (con más de 40 G y el control a 1 año es del 83%). La dosis total está limitada por el tejido normal presente en el campo irradiado. En los casos de ablación incompleta, la terapia radiante debe proceder tan pronto se complete la cicatrización. La radioterapia es más efectiva cuando no hay metástasis o ésta se confina al nódulo linfático regional, el cual también puede ser irradiado. Con metástasis a distancia se indica la quimioterapia. (Lemarié, *et al.*, 1995 y Avellaneda 2003).

Los tumores de células redondas son altamente radiosensibles. Este grupo se compone de los siguientes tumores: Linfoma, Mastocitoma, Histiocitoma · Tumor venéreo transmisible (TVT). Está indicado administrar radioterapia en los mastocitomas de grado intermedio de diferenciación, en los que no se ha podido realizar una extirpación quirúrgica completa. Las características de sensibilidad de los mismos permiten una rápida reducción de los volúmenes tumorales, ya que los efectos colaterales de las radiaciones son locales, es decir definidas en el campo de tratamiento. Estos efectos no deseados se correlacionan con el tipo de plan utilizado y definido por el radioterapeuta veterinario. Las variables a saber son: la dosis por fracción (DPF), la dosis total del tratamiento (DTT) y el tiempo total de tratamiento (TTT). En las planificaciones de rutina no se observan efectos colaterales mayores, siendo las reacciones inflamatorias superficiales las que se pueden observar con más frecuencia. (Soberano, 2004).

Los MCTs son muy sensibles a los efectos de la radioterapia, incluso a dosis moderadas. Los perros que no tienen evidencia de enfermedad después de la escisión quirúrgica de MCT, pero que presentan una escisión incompleta en la valoración histológica (estado 0), presentan un tiempo de control del tumor y supervivencia significativamente mayores en

comparación con otros perros. Por lo tanto, la radioterapia posquirúrgica en tumores incompletamente resecaos parece ser benéfica. Los MCTs de las extremidades generalmente presentan el mayor reto para la resección quirúrgica. Para tumores bien a moderadamente diferenciados en esta localización, la combinación de modalidades como una cirugía no agresiva “disminución del tamaño” seguida por radioterapia puede ser un tratamiento más aceptable funcional y cosméticamente. (Moore 2005).

La radioterapia ha sido utilizada en el tratamiento de MCTs grado 3 que presentan únicamente enfermedad microscópica residual después de cirugía. En todos los casos, el nódulo linfático regional también es irradiado. El control local del tumor es excelente, con una media de tiempo de remisión de 28 meses. (Moore, 2005).

La radioterapia paliativa puede aliviar síntomas de enfermedad extensa o sistémica. Cuando el tumor es pobremente diferenciado o la metástasis es confirmada, el tratamiento con altas dosis intermitentes de radiación puede mejorar la calidad de vida al detener el sangrado o reducir el tamaño de un tumor grande o irritante. En estos casos, un curso completo y fraccionado en series de 3 tratamientos de 8-G y en un esquema de días 0,7 y 21, sin embargo, provee alivio de los signos clínicos, mas no incrementa el tiempo de vida. (Moore, 2005).

#### 2.3.8.3.- Quimioterapia y manejo medico

La quimioterapia se indica en casos de enfermedad sistémica, en mastocitomas múltiples, diseminados, tumores no operables, tumores anaplasicos o cuando se aguarda que la cirugía sola no alcance la cura. La enfermedad sistémica ha sido encontrada con mayor frecuencia en perros con MCTs grado 3 y en perros que tuvieron una resección quirúrgica incompleta del tumor cutáneo. Cuando los MCTs presentan metástasis o diseminación sistémica, los tratamientos locales como cirugía y radioterapia, son indicadas únicamente como paliativos para la incomodidad y obstrucción mecánica. En estos perros, la terapia sistémica es necesaria, en adición se necesitaran medicamentos para tratar las

enfermedades por la metástasis o para minimizar los efectos de la de granulación. (Lemarié, *et al.*, 1995, Martínez 2000, Avellaneda; 2003 y Moore, 2005).

Para el manejo médico se indican los bloqueadores H<sub>2</sub>; (cimetidina = 510 mg/kg/8 horas o ranitidina = 2 mg/ kg/8 horas), sucralfato (250-1000 mg/6-8 horas) y antagonistas H<sub>1</sub> (difenhidramina = 2-4 mg/kg/6-8 horas), aun no se evalúa la eficacia de la ciproheptadina (antiserotonina) y cromoglicato sódico (estabilizador de mastocitos) en los pacientes veterinarios. De los agentes antitumorales los de mayor aplicación son los glucocorticoides. (Lemarié, *et al.*, 1995).

Los esteroides demuestran citotoxicidad mastocítica de mecanismo desconocido. En la célula cebada hay receptores intracitoplasmáticos para los glucocorticoides, estrógenos y progesterona. La triamcinolona (1 mg/cm de diámetro tumoral cada 2 semanas) se recomienda para el uso intralesional como modalidad primaria o para reducir el tamaño y celularidad antes de la cirugía. (Lemarié, *et al.*, 1995).

La prednisona (0,5-1 mg/kg/día) se indica para la enfermedad sistémica. Menos efectos secundarios se notan con los esteroides de acción más corta (prednisona) comparados con el empleo de la triamcinolona. La remisión parcial es más común que la completa con la corticoterapia, los gatos parecen ser menos sensibles que los perros. La única droga citotóxica para los mastocitos caninos in Vitro es la L-asparaginasa. Los mastocitos humanos son sensibles a la citotoxicidad directa de la doxorubicina y clorambucilo, también podría ser de interés el papel que desempeñan los esteroides sexuales. (Lemarié, *et al.*, 1995).

Se recomienda utilizar medicamentos inmunosupresores como la prednisolona, citoxan y vincristina. Los antihistamínicos pueden controlar signos sistémicos asociados. Los corticoides son los fármacos que han demostrado una mayor eficacia en el tratamiento del mastocitoma, (Tabla 4). (Fener, 1991 y Martínez, 2000).

Una buena alternativa, en mastocitomas de gran tamaño, puede ser el tratamiento con prednisona durante 10-15 días para disminuir el tamaño tumoral e intentar en ese momento un abordaje quirúrgico más seguro. Otros protocolos quimioterápicos evaluados emplean vinblastina, ciclofosfamida, hidroxiurea o lomustina, combinados o no con prednisona, aunque sus resultados son variables y tampoco demuestran una alta eficacia. (Fener, 1991 y Martínez, 2000).

En el gastrinoma y la mastocitosis, en los que la hiperacidez gástrica constituye el principal factor para la formación de la úlcera, deben evitarse fármacos liberadores de histamina (aspirina, relajantes musculares, codeína). Se pueden administrar antihistamínicos y siempre es preciso un seguimiento clínico estrecho. El fármaco de elección para el tratamiento es el omeprazol, el cual se aplica a una dosis de 0.7 mg/Kg cada 24 Hrs, PO (mayor de 20 kg, 20mg/ perro; menor de 20 kg, 10mg/perro). (Bonagura, 1999).

El tratamiento con cimetidina disminuye la incidencia y severidad de las úlceras. Una vez que se ha desarrollado la sintomatología clínica, debe añadirse sucralfato que reviste la úlcera e impide la penetración de ácido gástrico. (Martínez, 2000).

Se debe considerar cada caso en particular y combinar las diferentes modalidades terapéuticas con el fin de conseguir una máxima de eficacia. No obstante, en muchas ocasiones, ningún tratamiento consigue erradicar la enfermedad durante un tiempo prolongado. Por ello, consideramos que el mastocitoma canino sigue siendo un reto para el clínico y responsable de numerosos fracasos en la clínica diaria. (Martínez, 2000).

El CCNU (Lomustina) en perros se administra a una dosis de 90mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas por vía oral. Este fármaco puede ser combinado de manera segura con prednisona. Al utilizar CCNU, se debe realizar un hemograma para monitorear especialmente las plaquetas y una química sanguínea para monitorear las enzimas hepáticas, antes de cada tratamiento. Se debe de discontinuar si se encuentra una trombocitopenia o un incremento de las enzimas hepáticas. La vincristina es encontrada como un agente

inactivo en el tratamiento del MCT, causando frecuentemente toxicidad gastrointestinal. No es recomendada como agente de primera línea en el tratamiento del MCT. (Moore, 2005).

Protocolos quimioterápicos para el tratamiento del mastocitoma		
Fármaco	-	Dosis
Prednisona	Protocolo A	50mg/m <sup>2</sup> /24 h. 7 días
		20 mg/m <sup>2</sup> /48 h.
	Protocolo B	2 mg/kg/24 h. 7 días
		1 mg/kg/24 h. 7 días
Protocolo C	0.5 mg/kg/24 h. 14 días	
	40 mg/m <sup>2</sup> /24 h. 7 días	
	20 mg/m <sup>2</sup> /24 h. 14 días	
	20 mg/m <sup>2</sup> /48 h. 14 días	
		10 mg/m <sup>2</sup> /48 h hasta 6 meses
Prednisona + vinblastina		Prednisona: 2 mg/kg/24 h. (disminución gradual en 12-26 semanas) Vinblastina: 2 mg/m <sup>2</sup> /semana durante 4 semanas; en semanas alternas el resto del tratamiento
Clorambucilo		0.2 mg/kg/24 h. durante 10 días; 0.1 mg/kg/24 h.

(Martínez, 2000).

#### 2.3.8.4.- Inmunoterapia

En los intentos que se han hecho para curar, o para modificar el crecimiento tumoral mediante un tratamiento de tipo inmunitario. Sin embargo los resultados obtenidos hasta la fecha con estas vacunas han sido erráticos y por lo general no han sido satisfactorios. Se han utilizado muchos intentos para tratar a los pacientes con cáncer, con citocinas aisladas, pero su éxito ha sido limitado. Una gran dificultad en el tratamiento con citocinas

es la toxicidad que han demostrado por muchos de estos agentes, en dosis bajas induce escalofríos, náusea y aumento de peso. Otro efecto secundario común está dado por un "síndrome de fragilidad capilar", el cual causa edema pulmonar masivo como consecuencia de la estimulación de la generación de tromboxano en el pulmón. La IL-2 también produce anormalidades hematológicas, como anemia, trombocitopenia y eosinofilia. Por otro lado según los investigadores es posible aplicar ingeniería genética para fabricar moléculas de anticuerpo contra tejidos específicos al hacerlas bifuncionales. (Tizard, 1992).

#### 2.3.8.5.- Hipertermia

Los mejores resultados se han logrado con la hipertermia local (41- 45 °C) luego de la radiación (con una diferencia no mayor de 4-6 horas). Los tumores con menos de 2 cm; son los más sensibles. La mayor restricción del método es la disponibilidad del equipo especializado. (Lemarie, *et al.*, 1995).

#### 2.3.8.6.- Agua desionizada

Se han descrito efectos positivos del tratamiento intralesional con agua desionizada para prevenir recurrencia de mastocitomas después de la extirpación quirúrgica. Estos autores emplean agujas de 26 g para inyectar el agua desionizada en la herida quirúrgica y tejido subcutáneo adyacente. Posteriormente, la inyectan intradermicamente a lo largo de los márgenes de la incisión. Los resultados de estos estudios son positivos, con disminución de la incidencia de recidivas; no obstante, algunos autores consideran que este tratamiento retrasa la aplicación de otras modalidades terapéuticas más consolidadas y rechazan su utilización. Un trabajo publicado recientemente concluye que la administración de agua desionizada no prolonga los tiempos de remisión o supervivencia de los pacientes, por lo que no se recomienda el empleo de esta modalidad terapéutica. Otra alternativa para el tratamiento intralesional es la administración local de corticoides, como la triamcinolona a dosis de 1 mg/cm de diámetro tumoral cada 2 semanas. (Martínez, 2000).

Los mastocitos son muy sensibles al choque hipotónico y por ende sufren destrucción selectiva en un medio hipo-osmótico. El agua desionizada se inyecta dentro de la herida quirúrgica y tejidos subcutáneos adyacentes, repetida a intervalos de 10-21 días por 3 tratamientos. Por ser muy dolorosa la inyección se requiere sedación profunda o anestesia general. Si bien en una experiencia sobre 54 perros y 12 gatos con mastocitomas la recurrencia fue del 6,6% contra un 60% en los no tratados así, esta modalidad se considera experimental necesiéndose nuevos informes sobre su eficacia. (Lemarié, *et al.*, 1995).

#### 2.3.8.7.- Terapias novedosas

Las mutaciones pueden causar fosforilación por consiguiente afectar producto génico tomando importancia en el desarrollo y progresión del MCT canino. No hay evidencia de que dichas mutaciones estén asociadas con la raza. Las anormalidades de las mutaciones son más comunes en los grados 2 y 3 que en el MCT grado 1, implicando tener una relación en el comportamiento biológico del MCT en perros. (Moore, 2005).

La implicación terapéutica de dicho hallazgo es que los inhibidores de la kinasa pueden ser útiles, como el mesilato de imatinib (Gleevec) que ha sido reportado en causar remisiones clínicas en pacientes humanos con mutaciones similares. El Gleevec anecdóticamente ha causado seria morbilidad y mortalidad cuando ha sido utilizada en perros, limitando su uso clínico en medicina veterinaria. Sin embargo, ensayos clínicos utilizando fármacos con un modo similar de acción están siendo realizados en pacientes caninos con resultados preliminares alentadores con uno de estos fármacos. (Moore, 2005).

#### 2.3.8.8.-Manejo paliativo del síndrome paraneoplásico del mastocitoma

La terapia auxiliar es importante en el MCT canino. Los animales con mastocitosis o presencia de enfermedad sistémica deben recibir antagonistas H<sub>2</sub>, ya que una rápida degranulación de las células neoplásicas puede ocurrir después de cirugía o quimioterapia. El objetivo de la terapia es prevenir la ulceración gastrointestinal asociada con niveles

elevados de histamina y el de tratar úlceras ya presentes. Esto ocurre con mayor frecuencia en perros con masas grandes, recurrencia de enfermedad cutánea o con diseminación sistémica del MCT. La cimetidina disminuye la producción de ácido gástrico por inhibición competitiva de la acción de la histamina en los receptores H2 de las células parietales gástricas. La ranitidina y famotidina son antagonistas H2 que requieren de una administración menos frecuente con resultados similares. (Moore, 2005).

El omeprazol, que inhibe la producción de ácido gástrico por las células parietales a través de la inhibición de la bomba de protones, también puede ser utilizado. Los perros con evidencia de ulceración gastrointestinal y sangrado, pueden ser beneficiados con la terapia de sucralfato (antagonista de la heparina) en dosis de 0.5 a 1.0 g TID PO. El sucralfato reacciona con el ácido gástrico formando una sustancia pastosa, condensada, viscosa y adherente que se une a la superficie de las úlceras duodenales y gástricas. La barrera formada, protege a la úlcera de las propiedades ulcerogénicas de la pepsina, ácido y bilis, favoreciendo la cicatrización de la úlcera. Así mismo, los antagonistas H1 como la difenhidramina deben de ser considerados en utilizarlos junto con la cimetidina antes y después de la remisión quirúrgica de los MCTs para ayudar en prevenir los efectos negativos de la liberación local de histamina de fibroplasia y cicatrización. Una segunda generación de antagonistas H1, loratadina, es muy efectiva inhibe la liberación de histamina, bloqueando la degranulación en células cebadas normales caninas, por lo que pueden ser una buena opción paliativa en perros con MCT. (Martínez, 2000 y Moore, 2005).

### 2.3.9.- PRONOSTICO

En conclusión, el pronóstico del mastocitoma depende de un elevado número de factores, no obstante, es importante volver a destacar que el comportamiento del mastocitoma es impredecible, pudiendo variar de benigno a extremadamente maligno. De todos los factores del pronóstico evaluado, el más importante es el grado histológico. En el perro existe una correlación entre grado histológico y tiempo de supervivencia del animal; los tumores más anaplásicos tienen un mayor potencial metastático y una mayor tendencia a

diseminarse produciendo mastocitosis sistémica que los de grado I ó II. Los mastocitomas de grado I tienen un tiempo de supervivencia 2 veces mayor que los de grado II y 6 veces que los de grado III. (Martínez, 2000).

Investigaciones clínicas recientes han conducido a la identificación de factores pronósticos en perros bajo tratamiento quirúrgico o radioterapia, estas mismas investigaciones han conducido a cambios en el pensamiento sobre otros factores pronósticos aceptados en el pasado. (Moore, 2005).

-Raza: Los perros de raza Bóxer tienen mejor pronóstico que otras razas ya suelen tener una mayor tendencia a padecer mastocitomas bien diferenciados. Estudios señalan que los perros que sobreviven más de 30 semanas parecen curarse y tienen menor probabilidad de soportar recidivas posteriores. (Lemarié, *et al.*, 1995 y Martínez, 2000).

-Sexo: Los perros machos tienen un peor pronóstico después de quimioterapia en el tratamiento de MCT. (Moore, 2005).

-Edad: Los perros mayores de 8 años fueron cerca de una probabilidad de 3 veces más en morir después del tratamiento de MCT. (Moore, 2005).

-Índice de crecimiento: Los perros con tumores que crecen con un índice de crecimiento mayor a 1 cm por semana, aparentan tener un peor pronóstico, en un estudio reciente de perros tratados únicamente con cirugía. (Moore, 2005).

-Grado del tumor: Estudios recientes utilizando una técnica quirúrgica agresiva e histología para examinar los márgenes (en lugar de la impresión clínica del cirujano), ha mostrado que los perros con MCT grado 2 tienen un mucho menor porcentaje de recurrencia local y un mayor tiempo de supervivencia en comparación a lo previamente creído. Sin embargo, la graduación histológica sigue siendo un factor pronóstico importante. Los tumores grado 3 tienen mayor probabilidad de ser resecados de manera incompleta, tienen una mayor

probabilidad de causar metástasis y presentan cerca de 4 veces de mayor probabilidad de resultar en la muerte, en comparación con otros tumores de menor grado. (Moore, 2005).

-Márgenes quirúrgicos: El que la escisión sea completa (ej. que los márgenes se encuentren "limpios") es un factor pronóstico importante, así como de importancia en la determinación de si una futura cirugía o radioterapia adyuvante sea necesaria. Frecuentemente existen diferencias entre la estimación del cirujano sobre los márgenes y la valoración por histopatología. (Moore, 2005).

Por lo tanto es necesario realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico para definir el grado de diferenciación celular y evaluar la limpieza de los bordes quirúrgicos. Recomendamos realizar biopsias excisionales terapéuticas una vez que conocemos el diagnóstico mediante la evaluación citológico. (Avellaneda, 2003).

-Localización del tumor: En el perro los tumores localizados en región perineal, inguinal, escroto y región prepucial suelen tener un comportamiento más agresivo que los que cabría esperar en función de su grado condicionando un menor tiempo libre de enfermedad y un menor tiempo de supervivencia.(Martínez, 2000).

Aunque ha sido frecuentemente reportado que los MCTs localizados en el área inguinal y perineal tienen un peor pronóstico, independientemente del grado histológico, recientemente se ha demostrado que esto no siempre es verídico. Aunque los MCT localizados en esta área, se ha pensado anteriormente que tienen mayor incidencia en recurrir en comparación a otros MCTs localizados en otras áreas, la terapia local agresiva generalmente resulta en un control por largo tiempo y no existe diferencia en el porcentaje de reincidencia, tiempo de reincidencia y supervivencia en comparación con otros MCTs en otra localización anatómica. Los MCTs del hocico fueron encontrados de ser generalmente de grado 3 y tener un alto porcentaje de metástasis a ganglios linfáticos regionales (alrededor del 60% de los perros evaluados). (Moore, 2005).

-Múltiples tumores: Aunque el esquema de clasificación del estado clínico incluye que múltiples tumores resultan en un estado clínico alto, no se ha demostrado que la presencia de múltiples tumores realmente sea un peor factor pronóstico. En un estudio donde se compararon perros con un solo MCT con perros con múltiples MCTs, no se encontró diferencia significativa en el tiempo de supervivencia entre los dos grupos. Es aparente que la presencia de múltiples tumores debería ser excluido de la categoría de estado clínico III. (Moore, 2005).

-Estado del tumor: Perros con metástasis a nódulos linfáticos se encuentran alrededor de 8 veces más predispuestos a morir de MCT. Un problema potencial con el estado del tumor es que un pequeño número de células cebadas puede ser encontrado en circulación, hígado, bazo y médula ósea, por lo que el significado de dicho hallazgo es incierto. Las células cebadas pueden infiltrar un nódulo linfático regional como parte de una respuesta inflamatoria hacia el tumor, por lo tanto, una citología bajo sospecha, debe de ser confirmada. (Moore, 2005).

-La duración de la enfermedad. Las masas pequeñas, que crecen lentamente y permanecen localizadas durante largos periodos de tiempo tienen mejor pronóstico que los tumores de crecimiento rápido e infiltrante y lógicamente la presencia de metástasis. (Martínez, 2000).

### **3.- CONCLUSIONES**

1.- El mastocitoma es uno de los tumores mas frecuentes en el perro, constituye entre el 7-21% de todos los tumores cutáneos caninos.

2.- Afecta a perros de cualquier edad, cualquier raza y no tiene predilección sexual.

3.- Su comportamiento biológico es impredecible, puede ir de benigno (mastocitoma bien diferenciado) a extremadamente maligno (mastocitoma sistémico).

4.- Su diagnostico puede ser sencillo o sumamente difícil; por ello es necesario realizar desde una historia clínica, pruebas de laboratorio, pruebas complementarias, hasta un diagnostico diferencial.

5.- Para escoger la terapia más adecuada y obtener un tratamiento exitoso, es necesario tomar en cuenta factores tales como: la región donde se localiza el tumor, el grado de desarrollo y el comportamiento biológico.

6.- Las terapias de elección recomendadas siguen siendo, la cirugía, la radioterapia y la terapia sistémica (quimioterapia).

#### 4.- LITERATURA CITADA

- Álvarez F. J. "Citología practica en diagnostico del cáncer." [en línea]. México, 2001. <http://www/ammvepecom/cursodeoncologia.pdf>. [Consulta: 9 mayo, 2005].
- Atmore S. H. Carlyle J. T. 1985. Patología Veterinaria. 1ª ed. Ed. Unión topográfica Hispano/America S.A. de C.V. D.F. Mexico. p. 155, 156.
- Avellaneda M. A. "Aspectos clínicos - prácticos para el diagnostico y manejo de masas subcutáneas utilizando la citopatología". [en línea] México, 2003. [www.ammvepe.com/articulos/citopatologia.htm](http://www.ammvepe.com/articulos/citopatologia.htm). [Consulta: 16 octubre].
- Birchard, S.J. y Sherding, R.G. 1996. Manual clínico de pequeñas especies. volumen II. 1ª ed. Ed. McGRAW-HILL Interamericana Editores, S.A. de C.V. D.F. México. p. 896, 784, 218, 189.
- Bonagura, D. J. 1999. Terapéutica Veterinaria de pequeños animales. 1ª ed. Ed. OFGLOMA; S.A. de C.V. D.F. México. p. 558, 559, 564, 566.
- Carlyle J.T. y Duncan H. R. 1990. Patología Veterinaria. Volumen # 2. 1ª ed. Ed. Editorial hemisferio sur S. A. p. 1137, 1138, 1139.
- Couto C.G y Sarah S. "Como se si este paciente tiene cancer." [en linea]. College of Veterinary Medicine -The Ohio State University 2005. <http://www.vetlatranguera.com.ar/idex.html> [Consulta: 11 enero, 2005].
- Ettinger, S. y Feldman, E. 1997. Tratado de medicina interna veterinaria. Tomo I. 4ª ed. Ed. inter-medica. Buenos Aires Argentina. p. 570.
- Fener, R.W. 1991. Medicina veterinaria de perros y gatos. 1ª ed. Ed. Limusa S.A. de C. V. D.F. México. p. 145- 146.

- Garcia L.A. "Fisiología tumoral." UNAM. Mexico, 2001. [http://www /ammvepe com/cursodeoncologia.pdf](http://www/ammvepe.com/cursodeoncologia.pdf). [Consulta: 6 marzo, 2005].
- Herrera M. "Características morfológicas y los tumores mas frecuentes en el perro y en el gato". [en línea]. [A:\Caninum\\_com - La salud de nuestras mascotas.htm](A:\Caninum_com - La salud de nuestras mascotas.htm). [Consulta: 26 octubre, 2004].
- Howard J. y Francis T. J. 1983. Enfermedades infecciosas de los animales domésticos. 4ª ed. Ed. Prensa médica mexicana. México D.F. p. 804.
- Lemarié J.R., Lemarié L.S. y Hedlund S.C. "Mastocitoma" [en línea]. Louisiana, 1995. [www.selecciones veterinarias.com/articulos\\_art\\_1.htm](http://www.selecciones veterinarias.com/articulos_art_1.htm). [Consulta: 11 enero, 2005].
- Martínez M. E. "Mastocitoma cutáneo canino". [en línea]. Madrid, 2000. [Madrid/revista/ mayo jun 00/casoclinico.htm](http://Madrid/revista/ mayo jun 00/casoclinico.htm). [Consulta: 16 octubre, 2004].
- Moore, S. A. "Mastocitoma cutáneo." [en línea]. Nueva Zelanda, 2005. [Wsava 2005. com/memorias/Montejo\\_1\\_2\\_3\\_esp/Jueves\\_montejo\\_2. htm](http://Wsava2005.com/memorias/Montejo_1_2_3_esp/Jueves_montejo_2.htm). [Consulta: 8 junio, 2005].
- Moreno T. M. "Mastocitoma de un terrier escoces." [en línea]. Mexico, 2000. [http://veterinaria Org/asociaciones/aevedi/00104CV htm](http://veterinariaOrg/asociaciones/aevedi/00104CV.htm). [Consulta: 6 agosto, 2005].
- Rangel I. C. "Toma de muestras cito-histopatológicas." [en línea].UNAM. México, 2001. [http://www /ammvepe com/cursodeoncologia.pdf](http://www/ammvepe com/cursodeoncologia.pdf) . [Consulta: 6 marzo, 2005].
- Roa L. M. "Aspectos biológicos del cáncer." [en línea]. Barcelona 2002. [http://wwwoncologiaveterinaria./biología del cancer.htm](http://www.oncologiaveterinaria./biología_del_cancer.htm). [Consulta: 26 enero 2006].
- Serra-Baldrich E., Vignale R. y Parciel J. D. "Temas dermatológicos monográficos comentados (Mastocitos y basófilos en la psoriasis)". [en línea]. Uruguay, 1994. [http://wwwactualidaddermatol. Com /art1395.pdf](http://www.actualidaddermatol.Com/art1395.pdf) [Consulta: 16 febrero 2005].

- Soberanes F. F. "Acercamiento al paciente con cáncer y síndrome paraneoplásico." [en línea]. México, 2001. "<http://www.ammvepe.com/cursodeoncologia.pdf>. [Consulta: 26 octubre, 2004].
- Soberano M. "Radioterapia para el tumor venéreo transmisible (TVT)." [en línea]. Buenos Aires Argentina, 2004. [mascota.com/articulos/1712.htm](http://mascota.com/articulos/1712.htm). [Consulta: 16 febrero, 2005].
- Sturion D.J., Aves N.M. y Torricillos M.A. Metástasis del mastocitoma asociada a ulcera dúpdenal canino. Maruecos 2004. <http://www.cienciaanimal.com.bn/VD0012.htm>. [Consulta: 16 enero, 2006].
- Tizard I. 1995. Inmología Veterinaria. 4ª ed. Ed. Interamericana S.A. de C.V. D.F. México. pp. 367, 369, 382, 383.
- Tvedten H. "Diagnostico de casos por citología clínica".[en línea].Suecia, 2005. [http://wsava2005.com/memoria/Diezmo\\_esp/viernes\\_dezmo1htm](http://wsava2005.com/memoria/Diezmo_esp/viernes_dezmo1htm). [Consulta: 8 junio, 2005].
- Wedway W. 1996. Patología Clínica Veterinaria.1ª ed. Ed. Hispanoamericana S.A. de C.V. Unión topográfica. D.F. México. p.242, 243, 244.