

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**MASTOCITOMA CANINO
ESTUDIO DE UN CASO CLÍNICO**

“por”

Verónica VARELA VARGAS

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Estudio de caso

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2016**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

Dra. Cecilia Amaral

Segundo miembro (Tutor):

Dr. Alejandro Benech

Tercer miembro

Fecha:

Autor:

Br. Verónica Varela Vargas.

AGRADECIMIENTOS

A esta casa de estudios por todos estos años de formación académica y personal.

Agradezco a todos los docentes del Área de Pequeños Animales por siempre estar predispuestos a enseñarme y ayudarme en todas mis dudas.

Al Dr. Alejandro Benech y la Dra. Alicia Decuadro por ser unos excelentes tutores para la presente tesis de grado.

A Rossina de Biblioteca por ayudarme cada vez que fui precisando ayuda.

A mis amigas por hacer que este largo camino fuese mucho más entretenido.

A mi amiga, Fernanda Valli por ayudarme con sus amplios conocimientos en Inglés.

A mi familia por estar siempre, en especial a mis padres Rosario y Juan José y a mi marido Alejandro porque sin ellos yo no estaría donde estoy.

Y para esos seres de cuatro patas: Tomi, Teodora, Liz, Rex, Néstor, Jacinto y Teófilo por haber llenado mi vida con un inmenso amor.

TABLA DE CONTENIDO

| | Página |
|---|-----------|
| PÁGINA DE APROBACIÓN..... | 1 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 2 |
| LISTA DE TABLAS Y FIGURAS | 4 |
| RESUMEN..... | 6 |
| SUMMARY..... | 7 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 8 |
| 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA..... | 9 |
| 2.1. <u>Mastocitoma</u> | 9 |
| 2.1.1. Generalidades..... | 9 |
| 2.1.2. Signos Clínicos..... | 11 |
| 2.1.3. Patogénesis y Pronóstico..... | 13 |
| 2.1.4. Diagnóstico..... | 19 |
| 2.1.5. Tratamiento..... | 21 |
| 3. OBJETIVOS..... | 33 |
| 3.1. <u>Objetivo general</u> | 33 |
| 3.2. <u>Objetivos específicos</u> | 33 |
| 4. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 34 |
| 4.1 Presentación del caso clínico..... | 34 |
| 5. RESULTADOS..... | 56 |
| 6. DISCUSIÓN..... | 57 |
| 7. CONCLUSIONES..... | 59 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | 60 |

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Página

| | |
|---|----|
| Tabla 1: Clasificación de Patnaik de los mastocitomas cutáneos..... | 14 |
| Tabla 2: Pruebas diagnósticas para mastocitoma canino..... | 20 |
| Tabla 3: Estudio ecográfico de abdomen, realizado a “Gala” en el Servicio de Imagenología del Hospital Veterinario el 29 de octubre de 2014..... | 36 |
| Tabla 4: Valores del hemograma de “Gala” del día 29 de octubre de 2014..... | 37 |
| Tabla 5: Bioquímica sanguínea de “Gala” del día 29 de octubre de 2014..... | 38 |
| Tabla 6: Hemograma de control obtenido el 27 de noviembre de 2014..... | 40 |
| Tabla 7: Hemograma de control oncológico del día 5 de marzo de 2015..... | 42 |
| Tabla 8: Bioquímica sanguínea del día 5 de marzo de 2015..... | 43 |
| Tabla 9: Valores del hemograma de “Gala” del día 13 de agosto de 2015..... | 47 |
| Tabla 10: Bioquímica sanguínea de “Gala” del día 13 de agosto de 2015..... | 48 |
| Tabla 11: Estudio ecográfico de abdomen, realizado a “Gala” en el Servicio de Imagenología del Hospital de la Facultad de Veterinaria el 21 de agosto de 2015..... | 49 |
| Figura 1: Imagen citológica de un aspirado con aguja fina de un mastocitoma bien diferenciado..... | 9 |
| Figura 2: Signo de Darier..... | 12 |
| Figura 3: Microfotografías representativas de un mastocitoma grado III de Patnaik | 15 |
| Figura 4: Diferentes categorías de la inmunoterapia antitumoral..... | 31 |
| Figura 5: Fotografía de Gala del día 23 de Octubre del 2014..... | 34 |
| Figura 6: Fotografía del mastocitoma del día 23 de Octubre del 2014..... | 35 |
| Figura 7: Fotografía del mastocitoma del día 12 de Marzo del 2015..... | 44 |

| | |
|---|----|
| Figura 8: Fotografía del mastocitoma del día 12 de Marzo del 2015 | 44 |
| Figura 9: Fotografía del mastocitoma del día 9 de Junio del 2015..... | 45 |
| Figura 10: Fotografía del mastocitoma del día 21 de Agosto del 2015..... | 50 |
| Figura 11: Fotografía del mastocitoma del día 21 de Agosto del 2015..... | 50 |
| Figura 12 : Fotografía del mastocitoma del día 21 de Agosto del 2015..... | 50 |
| Figura 13: Fotografía del edema del miembro posterior derecho de Gala del día 21 de Agosto del 2015..... | 51 |
| Figura 14: Fotografía del mastocitoma del día 28 de Agosto del 2015..... | 52 |
| Figura 15: Fotografía de Gala del día 28 de Agosto del 2015..... | 52 |
| Figura 16: Fotografía del mastocitoma del día 24 de Setiembre del 2015..... | 53 |
| Figura 17: Fotografía del mastocitoma del día 24 de Setiembre del 2015..... | 54 |
| Figura 18: Fotografía del edema de miembro posterior derecho del día 24 de Setiembre del 2015..... | 54 |

RESUMEN:

La presente tesis tuvo como objetivo general la presentación de un caso clínico con mastocitoma cutáneo grado III el cual fue traído a consulta en la especialización de Oncología de la Facultad de Veterinaria. A su vez, como objetivo específico, se profundizó en el estudio del mastocitoma canino, realizando una revisión bibliográfica del tema. La mastocitosis neoplásica se caracteriza por una anormal acumulación de Mastocitos en los tejidos. Puede ser sistémica, cuando abarca muchos órganos, o localizada cuando se encuentra restringida a un tejido en particular, como por ejemplo la piel. El mastocitoma es uno de los tumores que aparece con más frecuencia en la piel del perro. El mismo tiene la reputación de ser de muy difícil manejo, debido a su variable presentación clínica, su comportamiento y su respuesta al tratamiento. Patnaik clasifica al mastocitoma, según determinadas características histológicas en tres grados, I, II y III siendo el grado III el más agresivo. El diagnóstico se realiza mediante citología con aguja fina y para clasificarlo en grados de Patnaik es necesaria la histopatología. En lo que se refiere al tratamiento los grados I y II pueden ser manejados exitosamente con una buena técnica quirúrgica, pero los grados III requieren una terapia adicional a la cirugía como ser radioterapia, quimioterapia, electroquimioterapia, etc. En nuestra paciente "Gala" se decidió comenzar un tratamiento con Vinblastina junto con Prednisolona, fueron 7 dosis con una duración total del tratamiento de 84 días, con una respuesta la cual la podemos describir como parcialmente efectiva. El segundo tratamiento quimioterápico instaurado en el animal, con una duración de 162 días, fue con Masivet (Masitinib 150 mg) un inhibidor de la tirosin quinasa, el que demostró su efectividad como lo redactaba la bibliografía consultada. Luego se comienza con un tercer tratamiento con Lomustina, pero la eutanasia debe realizarse luego de la segunda dosis ya que el prolongado tiempo de evolución, la sugerente metástasis en hígado y ganglios linfáticos observada en exámenes colaterales y el marcado decaimiento del animal fueron determinantes en esta toma de decisión debido a que desde un comienzo el principal objetivo de el/los tratamiento/s fue que "Gala" siempre tenga una buena calidad de vida.

SUMMARY:

The purpose of the present thesis is to present a case report of Mastocytoma brought to a consultation to the Department of Oncology at the Veterinary School. Furthermore, this dissertation aims to provide further study of canine mastocytoma by conducting a literature review on the topic. Neoplastic mastocytosis is characterized by an abnormal accumulation of mast cells in body tissues. It can be systemic, when many body organs are comprised, or localized, when it is restricted to a certain tissue such as the skin. Mastocytomas are the most common cutaneous tumors found in dogs. They have a reputation of being notoriously difficult to manage due to their varied clinical presentation, their behavior, and how they react to treatment. Mastocytomas are graded histologically by the scheme described by Patnaik, which assigns one of three grades, grade I, II and III; grade III is the most aggressive one. Diagnosis is carried out by a cytological evaluation of fine-needle, and the histopathology is needed to grade it according to Patnaik scheme. When it comes to the treatment, grades II and I can be successfully handled with surgical procedures, but grade III requires the surgery to be combined with radiotherapy, chemotherapy, electrochemotherapy, etc. In our patient, Gala, we decided to start the treatment with Vinblastine together with Prednisolone. The treatment, which lasted 48 hours and involved 7 doses, was considered to have a partially effective response. For the second chemotherapy treatment, which lasted 162 days, Masivet(Masitinib 150 mg) was used, a tyrosine-kinase inhibitor that proved to be as effective as described in the consulted literature. Afterwards, a third treatment with Lomusitne was started. Nevertheless, euthanasia had to be performed after the second dose. The evolution of the disease over time, the apparent metastasis in the liver and lymph nodes, observed in collateral tests, and the pronounced decline of the animal were decisive factors when making the decision, particularly since the main goal of the treatment was to provide "Gala" with a good quality of life.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un proceso muy frecuente en medicina veterinaria. El aumento de las expectativas de vida del animal (consecuencia de los avances en medicina veterinaria, relacionadas a la nutrición animal, la aplicación de medidas preventivas, y el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y de protocolos terapéuticos más eficaces) ha provocado que la incidencia del cáncer sea cada vez más elevada. Pero no solamente diagnosticamos más pacientes con cáncer, sino que nos encontramos con propietarios decididos a tratar a sus mascotas con medidas terapéuticas agresivas. En la sociedad actual, los perros y gatos se consideran un miembro más de la familia y se establecen lazos afectivos extremadamente fuertes; por ello, cáncer no es sinónimo de eutanasia inmediata sino que se considera dentro del grupo de enfermedades crónicas susceptibles de ser tratadas con dos objetivos: que el animal viva el máximo tiempo posible y que en este tiempo mantenga una buena calidad de vida (Martínez de Merlo y col., 2015).

La piel es la principal barrera entre los animales y su ambiente, está expuesta a un alto nivel de carcinógenos ambientales. Esta exposición se ve reflejada en el número y variedad de los tumores primarios que residen en la piel, subcutáneo y anexos en los perros. La piel es uno de los asientos más corrientes para las neoplasias de los animales. Los tumores cutáneos tienden a ser descubiertos por el propietario. El manejo de los tumores cutáneos (identificación y decisión de remoción y, si se requiere, tratamiento adicional posterior) es una parte importante de la clínica de pequeños animales (Ogilvie y col., 2008).

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Mastocitoma:

2.1.1 Generalidades

Los tumores de la piel y tejidos subcutáneos son los tumores más frecuentes en perros, correspondiendo aproximadamente a un tercio de todos los tumores hallados en esta especie. Aproximadamente entre el 20 y el 40% de los tumores primarios de la piel son histológicamente malignos. En general los tumores de piel se clasifican histológicamente de acuerdo con el tejido de origen: epitelial, mesenquimatoso, melanótico o de células redondas (Vail y col., 2008).

Entre los tumores de células redondas se encuentran: *tumor de mastocitos o mastocitoma*, linfoma, plasmocitoma, histiocitoma y tumor venéreo transmisible. Como podemos observar en la figura nº1, microscópicamente las células de estos tumores son redondas y tienen márgenes citoplasmáticos bien definidos. Estas células no tienen conexiones de célula a célula y, por lo tanto aparecen como células separadas o discretas (Radin y col., 1998).

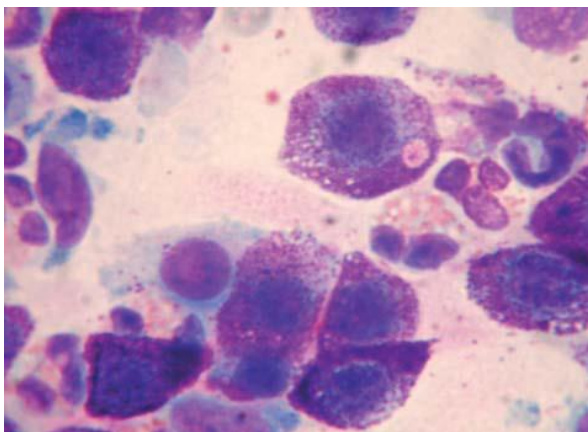


Figura 1. Imagen citológica de un aspirado con aguja fina de un mastocitoma bien diferenciado. Se observa la presencia de células redondas cuyo núcleo está parcialmente oscurecido por la presencia de gránulos citoplasmáticos basofílicos. En la imagen se observa la presencia de eosinófilos, células que suelen aparecer en las citologías de mastocitomas (Ríos, 2008).

Los mastocitos son una población celular heterogénea que se origina en la médula ósea a partir de la línea celular hematopoyética pluripotencial CD34+, que evoluciona hacia una diferenciación en mastocitos condicionada por una hematopoyetina denominada factor de células pluripotenciales o ligando c-KIT. Sin duda, el desarrollo de los mastocitomas se ve afectado por muchos factores, como una cierta predisposición genética pero la alteración en la expresión del receptor c-KIT en una proporción de los mastocitomas caninos indica que la pérdida de la regulación normal puede ser un factor importante en

el desarrollo tumoral. Los precursores de los mastocitos comprometidos se mueven desde la médula hasta la sangre y los tejidos, donde maduran. Además de la piel; el aparato digestivo y los pulmones, presentan un elevado número de mastocitos normales, aunque el desarrollo de tumores en estas localizaciones es raro (Ettinger y col., 2004). Los productos de secreción de los mastocitos se pueden dividir en tres categorías (Longley y col., 1995): Mediadores preformados (Histamina, Proteoglicanos, Heparina, Condroitin sulfato), Proteasas neutras (Tryptasa, Quimasa, Catepsina G y Carboxipeptidasas), Hidrolasas ácidas (beta-glucosaminidasa); Mediadores lipídicos como: Leucotrienos (B4- C4 Y D), Factor Activador de Plaquetas y Prostaglandinas D2 y Citoquinas como: Factor de Necrosis Tumoral alfa e Interleuquina 8.

La capacidad para secretar estas sustancias y mediadores activos explica muchas de las manifestaciones clínicas de estos tumores. Las funciones de los mastocitos incluyen la iniciación de reacciones de hipersensibilidad, la modulación de la respuesta inmunitaria mediante la estimulación de las células T, la defensa del hospedador frente a parásitos tisulares y el favorecimiento de la respuesta inflamatoria aguda y crónica mediante la estimulación de la migración de leucocitos, la adhesión leucocito-endotelio, la angiogenia, el depósito de fibrina y la proliferación fibroblástica (Ettinger y col., 2004).

La mastocitosis es un término genérico usado para describir un variado grupo de enfermedades reactivas o neoplásicas caracterizadas por una anormal acumulación de Mastocitos en los tejidos. La mastocitosis reactiva ocurre en respuesta a una reacción inflamatoria, como el parasitismo, mientras que la mastocitosis neoplásica no tiene una etiología específica. De acuerdo a la distribución de los mastocitos, la mastocitosis es clasificada como *mastocitosis sistémica* cuando hay muchos órganos involucrados, (es un término que se usa para describir la proliferación y la invasión de los mastocitos neoplásicos en varios tejidos, como el subcutáneo, linfonódulos, órganos internos y la médula ósea) o *localizada* cuando la infiltración de los mastocitos es restringida a un tejido en particular, como en la piel por ejemplo (López y col., 1999; Marinkovic y col., 2015).

El mastocitoma es uno de los tumores más comunes de la piel del perro, comprendiendo el 7% al 21% de todos los tumores cutáneos y del 11% al 27% de todos los tumores cutáneos malignos del perro. Tiene la reputación de ser de difícil manejo por su variable presentación clínica, comportamiento y respuesta al tratamiento (Dobson y col., 2007; Fulcher y col., 2006).

Puede resultar en la muerte del animal por los desordenes paraneoplásicos o los propietarios pueden elegir la eutanasia por los efectos debilitantes del tumor (Misdorp, 2004).

La mayoría de estos tumores ocurre en perros cruzas; sin embargo varias razas tienen un riesgo alto para el Mastocitoma (London y col., 2013). Según un estudio realizado en Georgia, entre Julio 1991 y Junio 1993 sobre 802 casos de perros diagnosticados con mastocitoma, las razas más comúnmente

afectadas fueron: Cruzas (125), Boxer (92), Labrador Retriever (107), Golden Retriever (61), Cocker Spaniel (41), Boston Terrier (33), Pit Bull Terrier (41) y *Shar-Pei* (18). Este reporte muestra la incidencia del Mastocitoma canino en un área de los Estados Unidos, observándose que hay un incremento en la incidencia del Mastocitoma en el *Shar-Pei*. También se observó que el promedio de edad para los perros con mastocitoma fue de 8.2-8.5 años. En los 18 casos de *Shar -Pei* reportados en este estudio, el promedio de edad fue de 4.3 años, siendo los pobremente diferenciados (grado III) en menores de 2 años (Miller, 1995).

Aunque el Mastocitoma es primariamente una enfermedad de perros adultos (con un promedio de edad de 8 a 9 años) también ha sido reportado en perros jóvenes (London y col., 2013). No hay predilección según el sexo del animal y cualquier parte del cuerpo puede ser afectada pero en descendiente orden los sitios más comunes son tronco, miembros, cabeza y cuello (Brearley, 2010).

2.1.2 Signos clínicos

Es importante notar que el Mastocitoma cutáneo tiene un rango de apariencias extremadamente variables, pueden aparecer como masas dermoepidérmicas (masas superficiales que se mueven con la piel) o como masas subcutáneas (la piel que lo cubre se mueve libremente sobre el tumor). Pueden ser blandos y fluctuantes o firmes, discretos o difusos, pequeños o grandes, con o sin pelo. Todas estas lesiones a veces son pasadas inadvertidas o confundidas por lesiones no neoplásicas (London y col., 2013). No hay dos tumores que luzcan igual y pueden imitar cualquier otro tumor, por lo cual es llamado el “*gran imitador*” (Brearley, 2010; Ríos, 2008).

Una buena regla práctica es que los mastocitomas pueden parecerse a cualquier cosa. Esto sigue siendo una de las razones más importantes por las que cualquier masa dérmica o subcutánea debe ser evaluada citológicamente, ya que pueden parecer lipomas u otras lesiones no neoplásicas (Ettinger y col., 2004).

En el *Shar- Pei* particularmente en los jóvenes, están predispuestos a desarrollar Mastocitomas pobremente diferenciados y biológicamente agresivos. Un tumor que luce agresivo es casi siempre agresivo, pero un tumor que parece quiescente no se debe asumir que es benigno. Existen signos clínicos que sugieren comportamiento agresivo como ser:

- Rápido crecimiento
- Irritación/ inflamación local
- Infiltración local/ pobre demarcación de los tejidos adyacentes
- Ulceración
- Nódulos satélites
- Signos paraneoplásicos.

Con respecto a la ulceración comúnmente encontrada en los tumores de comportamiento agresivo, encontramos un estudio realizado en la Universidad

de San Pablo con 28 perros con diagnóstico de mastocitoma, donde se observó que la asociación observada entre tumores ulcerados y el grado histológico puede ser debido a la alta proporción de proliferación celular. Es aceptado que la angiogénesis es importante para la progresión tumoral. Sin embargo los vasos sanguíneos del tumor se vuelven anormales en casi todos los aspectos de su función y estructura, lo cual puede perjudicar la perfusión tisular de la periferia tumoral y causar ulceración (Dos Santos y col., 2012).

Ocasionalmente, la manipulación durante la examinación puede causar la degranulación de los mastocitos, produciendo eritema e inflamación. Dicho fenómeno es conocido como “Signo de Darier” (figura nº 2) (Blackwood y col., 2012). Los propietarios llegan a informar que el tumor aumenta de tamaño y después disminuye en un periodo de 24 horas, dicha historia clínica incrementa la sospecha del clínico sobre un mastocitoma.



Figura 2. Signo de Darier: eritema de la masa tumoral producida por la degranulación de los mastocitos durante la manipulación manual (Tomado de London y col., 2013).

Los perros pueden presentar lo que llamamos **signos clínicos paraneoplásicos**, debido a la liberación de constituyentes bioactivos, como histamina, heparina y proteasas de los gránulos de los mastocitos. Localmente, estas sustancias causan edema, ulceración e inflamación en el lugar del tumor primario, y posiblemente curación de la herida retardada y anomalías en la coagulación local. Los efectos sistémicos más comunes son signos gastrointestinales. La histamina liberada por los mastocitos neoplásicos estimulan los receptores de gastrina H₂, llevando a una hipersecreción de Ácido Clorhídrico e hipermotilidad gástrica. Los signos clínicos secundarios a ulceración incluyen vómitos, hemorragias gastrointestinales, anorexia, dolor abdominal. Secundariamente a la perforación gastrointestinal puede ocurrir deficiencia de Hierro, anemia o peritonitis (Blackwood y col., 2012).

Según un estudio realizado por Howard y colaboradores con 24 perros con mastocitoma de distintas veterinarias de la ciudad de Connecticut, en los cuales una completa anamnesis y necropsia fue viable, se obtuvo que 20 de los

24 perros con mastocitoma presentaron úlceras de la mucosa gastroduodenal. Las úlceras fueron más frecuentes en el estómago, y menos frecuente en duodeno. Úlceras perforantes causaron la muerte en 3 perros, en estos perros fueron frecuentes las lesiones vasculares y se considera que esto pudo contribuir a la ulceración gastroduodenal (Howard y col., 1969).

2.1.3 Patogénesis y pronóstico:

Varios parámetros han sido estudiados por su significado en el pronóstico (Misdorp, 2004). Es un hecho que el grado histológico es una herramienta para el pronóstico del mastocitoma cutáneo canino. Todos los perros con mastocitoma deben ser estadificados para determinar la extensión de su enfermedad. Varios sistemas de grados han sido propuestos, de entre todos ellos, la clasificación de Patnaik es la más utilizada (tabla nº 1). El sistema Patnaik clasifica al mastocitoma en 3 grados basados en las características histológicas, que incluyen celularidad, morfología celular, invasividad, actividad mitótica y reacción del estroma (Sabattini y col., 2015; Muresan y col., 2009).

Tabla nº 1. Clasificación de Patnaik de los mastocitomas cutáneos

| Grado | Criterios Histológicos |
|---|---|
| Bien diferenciado (grado I) | <p>Células redondas monomórficas con citoplasma definido, gránulos citoplasmáticos de mediano tamaño, no se observan figuras mitóticas.</p> <p>Grupos compactos o filas de células neoplásicas confinadas a la dermis.</p> |
| Diferenciación intermedia (grado II) | <p>Algunas células pleomórficas de forma redonda a ovoide. Algunas células tienen menos distinguido el citoplasma con gránulos intracitoplasmáticos largos e hipercromáticos, pero otros tienen citoplasma definido con gránulos finos. Áreas de edema o necrosis son notadas. Se observan figuras mitóticas.</p> <p>El tumor infiltra la dermis profunda y el tejido subcutáneo.</p> |
| Pobrementemente diferenciado (grado III) | <p>Densos de células pleomórficas con citoplasma no definido con finos o no tan obvios gránulos intracitoplasmáticos. Figuras mitóticas y Edema, hemorragia, necrosis y ulceración son comunes.</p> <p>El tumor infiltra dermis profunda y tejido subcutáneo.</p> |

Acorde a esta clasificación:

Mastocitomas bien diferenciados (grado I) tienen un excelente pronóstico a largo plazo y usualmente son curados solamente con escisión quirúrgica. Mastocitomas pobremente diferenciados (grado III) son localmente invasivos y tienden más a metastatizar, por lo tanto quimioterapia es generalmente recomendada en adición a la cirugía. Por el contrario, el comportamiento del mastocitoma intermedio (grado II) es el más difícil de predecir. La mayoría de los mastocitomas grado II son curados con una amplia resección quirúrgica, pero entre el 5% y el 22% metastatizaron (Sabattini & col., 2015).

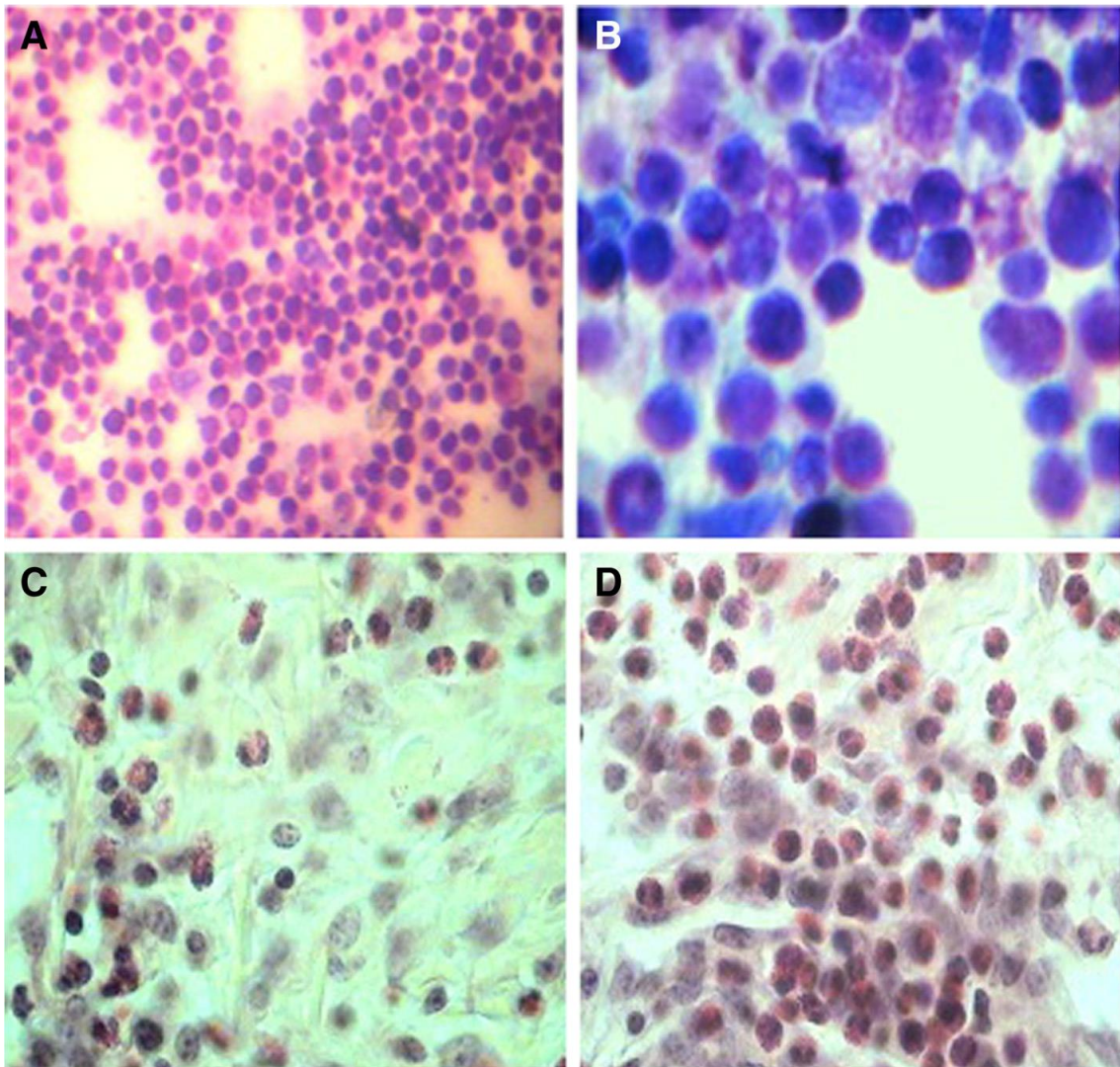


Figura nº 3: Microfotografías representativas de un grado III de Patnaik en un mastocitoma. A y B: Mastocitomas de alto grado son caracterizados por un alto pleomorfismo de las células tumorales, con un alto índice mitótico, anisocariosis e infiltración de los alrededores de la dermis y subcutáneo. Histopatológicamente, La presencia de eosinófilos y la observación a alta resolución, de células con gránulos metacromáticos citoplasmáticos. Las células neoplásicas usualmente exhiben un comportamiento agresivo, celularidad alta, pleomorfismo celular y varios patrones morfológicos. Eosinófilos están presentes en la periferia de la masa (figura C y D). (Fuente: Hosseini y col., 2014)

Existe otra clasificación propuesta por Kiupel y colaboradores, compuesta por dos grados, que estratifican la enfermedad en alto o bajo grado, con el propósito de remover la problemática área gris de los tumores que estaban en el grado II de Patnaik (Pratschke, 2014). Acorde al sistema de grados de Kiupel, los mastocitomas de alto grado incluyen neoplasmas con al menos una de las siguientes características:

- Al menos 7 figuras mitóticas en 10 campos de alto poder
- Al menos 3 células multinucleadas en 10 campos del alto poder

- Al menos 3 núcleos bizarros en 10 campos de alto poder
- Al menos 10% células neoplásicas cariomegálicas

Todos los otros tumores son considerados de bajo grado (Dos Santos y col., 2012).

El grado tumoral también afecta el tiempo de desarrollar nuevas metástasis después del tratamiento, independientemente del estado de metástasis que tenga al momento del diagnóstico. Esto indica que el proceso metastásico es un evento tardío en perros con bajo grado tumoral (Gieger y col., 2003).

Un reciente estudio ha mostrado que el índice mitótico (número de mitosis en un campo de 10 aumentos) puede ser extremadamente útil para predecir el comportamiento biológico del mastocitoma canino. En éste se observó que a menor índice mitótico tenían un tiempo de sobrevida mayor. Otros marcadores de proliferación como las regiones organizadoras nucleolares argirófilas (AgNORs) y PCNA han sido utilizadas para tratar de determinar el comportamiento biológico del mastocitoma, aunque estas no son muy fidedignas (London, 2008).

Por otro lado, se ha estudiado la densidad de los microvasos intratumorales como indicador de angiogénesis, evaluado mediante inmunohistoquímica, lo cual es predictivo sobre el comportamiento biológico del mastocitoma canino cutáneo y a su vez está relacionado a los grados histológicos. En los trabajos realizados por Preziosi y colaboradores, en la Universidad de Bologna entre Diciembre 1999 y Enero 2002 con 32 perros con mastocitoma cutáneo, los cuales fueron agrupados en grupos con alta y baja densidad de vasos intratumorales, se observó una clara relación entre la angiogénesis y el tiempo de sobrevida. La angiogénesis tumoral juega un papel importante en el crecimiento y metástasis tumoral, ya que incrementa el aporte de nutrientes y oxígeno a las células neoplásicas. También permite al tumor primario expandirse localmente y hacer metástasis a través de la corriente sanguínea. Las células metastásicas generalmente necesitan un aporte vascular generoso para proliferar en su nueva localización, por lo tanto la angiogénesis es fundamental en todo proceso neoplásico (Preziosi y col., 2004).

El Ki67 es una proteína nuclear que es expresada en todas las fases del ciclo celular, pero no es expresada en células que no están ciclando. El número relativo de células positivas de Ki67 en un tejido es usado para determinar el índice de proliferación o el número relativo de células activamente involucradas en el ciclo celular (Webster y col., 2007). La frecuencia de expresión de Ki67 por las células neoplásicas está significativamente asociada al pronóstico tumoral. Se observó que si el tumor se encuentra en el grado intermedio de Patnaik, información adicional para el pronóstico puede ser ganada, determinando el score KI67. Dentro de aquellos perros que tienen grado II de Patnaik, los que presentan un score KI67 mayor a 1.8 tienen menor tiempo estimado de sobrevida que aquellos que tienen menos de 1.8 (Scase y col., 2006).

Una nueva clasificación para el pronóstico del mastocitoma fue propuesto, basada en los patrones KIT (Dos Santos y col., 2012). Para poder profundizar en dicha clasificación, debemos antes explicar la importancia del receptor c-KIT en la patogénesis del mastocitoma.

Patogénesis:

c-KIT es un proto-oncogen el cual codifica un receptor tirosinquinasa llamado KIT, también llamado CD117. Los receptores KIT son una familia de receptores transmembrana involucrados en la señalización celular. Consisten en un dominio extracelular de cinco inmunoglobulinas-like loops y un dominio intracelular tirosinquinasa (Zemke y col., 2002). Cuando un ligando (stem cell factor) se une con una región extracelular del KIT, ocurre la dimerización. Esto modifica la conformación del receptor y permite la unión del ATP, autofosforilación y pone en marcha la activación de la unión de otras proteínas (usualmente involucradas en diferenciación, proliferación, migración, etc. (Robat,) (Zemke y col., 2002). Este receptor aparece de forma fisiológica en diversas células, tejidos y órganos, como por ejemplo en células madre hematopoyéticas, tejido epitelial, melanocitos, en ovarios, testículos y en partes del cerebro. La expresión del c-KIT también aparece en los tumores procedentes de estos tejidos (Aupperle y col., 2007). En adición a estas funciones, en los mastocitos, c-KIT ha sido mostrado como importante para la adhesión de fibronectina, quimiotaxis y degranulación (Webster y col., 2006).

Una particularidad de los mastocitomas es la determinación de los diferentes patrones de expresión del c-KIT a través de inmunohistología (Aupperle y col., 2007).

En mastocitos normales, KIT está localizado en la superficie celular, pero en mastocitos neoplásicos, la localización del KIT puede ser encontrada en el citoplasma.

Tres patrones fueron descritos:

- Patrón 1: localización perimembrana (como en los mastocitomas normales)
- Patrón 2 : localización punteada y focal y decrece en localización perimembranosa
- Patrón 3 : localización difusa citoplasmática

Significado clínico: El patrón 3 está asociado con una disminución en la supervivencia y aparece más comúnmente en el alto grado (Kiupel) o grado III (Patnaik) del mastocitoma. Mientras que los patrones 1 y 2 son más comunes en el bajo grado (Kiupel) y grado I y II (Patnaik) (Robat).

Recientemente se han encontrado mutaciones en el proto-oncogen c-KIT en más de la mitad de los perros con mastocitoma (Ríos, 2008). Activaciones de las mutaciones del c-KIT y aberraciones de la expresión del KIT han sido descritas en el mastocitoma canino cutáneo. Según un estudio con 60 mastocitomas caninos cutáneos presentados en el Centro de Diagnóstico para

Población y Salud Animal de la Universidad de Michigan entre los años 1998 y 2001. Pacientes con Mastocitoma conteniendo mutaciones en c-KIT han disminuido significativamente el tiempo de supervivencia y han tenido un incremento en la incidencia de la mortalidad debido a la enfermedad relacionada al mastocitoma (Webster y col., 2006).

En algunos estudios en EEUU sobre mastocitomas caninos, se confirmó una correlación entre el grado histológico y la frecuencia de la mutación. Las mutaciones de los exones 11 y 12 se encontraron en un 0-8% en el grado I, en 13-55% en el grado II, y en 33-36% en el grado III de los mastocitomas. En la mayoría de los casos, las mutaciones se encontraban relacionadas con el patrón 3 c-KIT y sólo en raras ocasiones con el patrón 1 c-KIT (Aupperle y col., 2007).

La presencia de mutaciones en el c-KIT en sólo un proporción de mastocitomas, sugiere que aunque mutaciones en este gen pueden ser responsables del desarrollo de algunos mastocitomas, es probable que eventos mutacionales en otros genes estén involucrados en la carcinogénesis de muchos mastocitomas (Dobson y col., 2007).

El estadio clínico también ofrece información importante en lo que se refiere al pronóstico. Ya que las metástasis afectan, típicamente el sistema reticuloendotelial, los ganglios linfáticos regionales, el hígado, el bazo y la médula ósea son localizaciones que deben evaluarse correctamente (Ettinger y col., 2004).

La Estadificación clínica de la Organización Mundial de la Salud de los mastocitomas caninos reconoce 4 estados de la enfermedad tumoral (Taylor y col., 2009):

- ESTADIO I: Un tumor confinado a la dermis sin linfonódulo regional afectado
Ia: Sin signos sistémicos
Ib: Con signos sistémicos
- ESTADIO II: Un tumor confinado a la dermis con linfonódulo regional afectado
IIa: Sin signos sistémicos
IIb: Con signos sistémicos
- ESTADIO III: Múltiples tumores dérmicos o tumor largo infiltrativo con o sin linfonódulo regional afectado.
IIIa: Sin signos sistémicos
IIIb: Con signos sistémicos
- ESTADIO IV: Cualquier tumor con metástasis a distancia o recidivas con metástasis. Incluyendo afectación de la sangre o de la médula ósea.

El método de la estadificación clínica es importante porque provee al clínico información sobre la extensión de la enfermedad en un modo semi-objetivo. Decimos “semi-objetivo” ya que la examinación clínica por sí sola, no es siempre suficiente para estar seguros de determinar clínicamente la extensión del tumor primario o de la supuesta metástasis. Pero, en general, la estadificación clínica es de ayuda para planear regímenes de tratamiento (Misdorp, 2004).

2.1.4 Diagnóstico:

El planteamiento diagnóstico de un paciente que se sospecha enfermedad neoplásica debe incluir cuatro puntos:

- Evaluar el estado general del paciente
- Establecer si, realmente el paciente padece un tumor
- Determinar el tipo de tumor
- Definir la extensión del proceso tumoral (estadificación tumoral, aplicación de la clasificación TNM. T: tamaño del tumor primario; N: afectación del ganglios linfáticos regionales; M: presencia de metástasis a distancia).

Para complementar este plan de trabajo, podemos recurrir a numerosas pruebas diagnósticas como detallaré en la tabla n°2 (Martínez de Merlo y col., 2015).

Tabla n°2. Pruebas diagnósticas para mastocitoma canino

| Pruebas diagnósticas | Objetivos |
|---|---|
| Reseña del paciente (especie, raza, sexo, edad, otras características) | Inclusión en la población de riesgo. Orientación del tipo y agresividad de la neoplasia. |
| Diagnóstico clínico (anamnesis, exploración física) | Valorar el estado general del paciente, describir las lesiones accesibles, elaborar una lista de diagnósticos diferenciales, emitir un diagnóstico presuntivo. |
| Diagnóstico por imagen | Localizar lesiones internas, descartar diferenciales, determinar la extensión local del proceso, definir la existencia de metástasis a distancia, facilitar la toma de muestras para citología/biopsia. |
| Diagnóstico de laboratorio | Definir el estado general del paciente, diagnosticar presencia de síndromes paraneoplásicos, diagnosticar leucemias. |
| Diagnóstico histopatológico (incluye citología) | Diagnosticar el tipo específico de tumor y su grado de malignidad. |

Los mastocitomas en general, se diagnostican mediante citologías con aguja fina. Como ya fue nombrado previamente, son tumores de células redondas. Es frecuente la aparición de un infiltrado de eosinófilos debido a la acción quimiotáctica de la histamina. En un tercio de los mastocitomas los gránulos no se tiñen con una tinción rápida tipo Diff-quick y deben ser teñidos con una tinción tipo Giemsa o Wright. Cuando el mastocitoma está menos diferenciado, los gránulos son menores, pudiendo tener un aspecto de macrófago o histiocito, siendo en este caso importante el diagnóstico histológico (Ríos, 2008).

Ya que las metástasis afectan, típicamente, al sistema reticuloendotelial, los ganglios linfáticos regionales, hígado, bazo y médula ósea son localizaciones que deben evaluarse correctamente. Los primeros lugares en los que se produce la metástasis son los ganglios linfáticos regionales.

La diferenciación entre un mastocito perteneciente a un proceso inflamatorio o a una metástasis de un mastocitoma puede ser bastante complicada. Típicamente, los mastocitos inflamatorios se distribuyen más o menos

uniformemente a lo largo del ganglio linfático y de la preparación citológica. Los mastocitos tumorales presentan una gran tendencia a agruparse dentro del ganglio y así pueden aparecer en la extensión. Otro hallazgo útil puede consistir en observar el grado de diferenciación celular de los mastocitos incluidos en el ganglio linfático. Los mastocitos inflamatorios normalmente son células bien definidas con un gran número de gránulos. Los mastocitos tumorales también pueden tener esa apariencia, pero si las células del ganglio son menos diferenciadas con un pequeño número de gránulos, es más probable que pertenezcan a un tumor metastásico (Ettinger y col., 2004).

- La punción aspiración con aguja fina (PAAF), nos brinda un diagnóstico pero no nos da información sobre el grado del tumor. Por lo tanto para saber el grado exacto, se requiere de histopatología, la que se realiza a partir de una biopsia, que según Blackwood y col. (2012), puede ser:
 - Biopsia incisional: toma una muestra de la masa sin removerla completamente. Esto permite planificar el procedimiento quirúrgico definitivo, una vez que la masa ha sido diagnosticada y estratificada según la histopatología.
 - Biopsia excisional: es la remoción completa de la masa para evaluación histopatológica

La obtención de un hemograma completo, la aspiración con aguja fina de ganglios regionales, los aspirados de medula ósea, las radiografías y la ecografía, son pruebas complementarias esenciales para definir con exactitud esta estadificación (Machicote y col., 2011).

2.1.5 Tratamiento

La cirugía es el tratamiento local por excelencia. Permite eliminar gran cantidad de células en un solo procedimiento (Bracho, 2011). Es el tratamiento de elección para mastocitomas solitarios sin evidencia de metástasis. El mastocitoma requiere una amplia excisión quirúrgica con 3 cm de margen en todas las direcciones así como también en los planos profundos (Govier, 2003).

La excisión completa del tumor está asociada a menos posibilidad y mayor tiempo de recurrencia del mismo (Kokorevica y col., 2014). La cirugía también debe incluir los linfonódulos regionales si estos son citológicamente positivos a metástasis del tumor (Misdorp, 2004).

El lugar donde tiene más éxito la excisión quirúrgica es en los mastocitomas subcutáneos.

Estudios realizados en Canadá demostraron que los tumores subcutáneos son controlados más efectivamente con cirugía que sus equivalentes cutáneos. Es posible que los tumores subcutáneos sean menos agresivos que los tumores cutáneos por la grasa de alrededor. En los recientes años, el tejido adiposo ha sido investigado intensamente como órgano endócrino. Los mastocitos son únicos porque ellos son liberados de la médula ósea como una célula

precursora hematopoyética y es totalmente diferenciada en los tejidos siendo influenciada por señales provenientes del microambiente local. Mastocitomas que provienen de adentro del tejido adiposo pueden tener adquirido propiedades fenotípicas diferentes resultando en un comportamiento menos agresivo que aquellos mastocitomas cutáneos de grado II (Thompson y col., 2011).

Los mastocitomas de grado II o III y en estadios de II a IV, combinados o no con una localización de difícil acceso quirúrgico, pueden justificar en un inicio la renuncia a su extirpación quirúrgica. En estos casos, el manejo terapéutico puede pasar por la utilización paliativa de quimioterapia o terapia radiante, intentando reducir el tamaño del tumor para hacerlo extirpable o aumentar la sobrevida del paciente con una calidad digna de la misma (Machicote y col., 2011).

Quimioterapia:

- La quimioterapia puede ser usada en perros debido a distintas situaciones (Blackwood y col., 2012). :
- Cuando se requiere terapia sistémica más que regional, para tratar, retardar o prevenir metástasis diseminadas, en tumores de alto grado.
- Como una herramienta previa a la cirugía o la radioterapia, para reducir los bordes tumorales o hacer más fácil y segura la irradiación de la masa.

Para tratar la enfermedad microscópica residual cuando una amplia cirugía no es posible y la radiación no está disponible

La quimioterapia sistémica es el tratamiento más apropiado para perros con grado III de mastocitoma o para aquellos con estado avanzado de la enfermedad. La Quimioterapia es una de las opciones para perros con diferenciación moderada (grado II) cuando la excisión quirúrgica o la terapia con radiación no es posible o no ha tenido éxito (Rassnick y col., 1999).

Los quimioterápicos más utilizados en el mastocitoma son: Prednisolona, Vinblastina, Lomustina y los inhibidores de tirosin quinasa (Toceranib Fosfato y Masitinib). Además existen protocolos que utilizan otras drogas como Clorambucil o Ciclofosfamida pero no se encuentran dentro de los más exitosos.

Glucocorticoides: Estos inhiben la proliferación del mastocitoma e inducen la apoptosis de las células tumorales a través de su interacción con los receptores de glucocorticoides presentes en el citosol de los mastocitos neoplásicos (Takahashi y col., 1997).

Diversos estudios describen los beneficios de los corticosteroides como la prednisolona o prednisona en el tratamiento del mastocitoma. En uno de ellos, realizado por McCaw y colaboradores en veinticinco perros con mastocitoma los cuales fueron tratados diariamente con una dosis de prednisona oral de 1 mg/kg durante 28 días. Cinco perros (20%) tuvieron una reducción del volumen del tumor y se consideró que respondieron. Cuatro de estos presentaron

reducción parcial y uno remisión total, El tiempo de supervivencia de los que respondieron fue de 3, 5 6, 7.5 y 28 meses respectivamente. Se concluyó que la prednisona oral tiene alguna actividad para el tratamiento del perro con mastocitoma, que posee mayor eficacia en tumores bien diferenciados, quizás la dosis utilizada no fue la óptima y una mayor respuesta podría haber sido observada de haber utilizado dosis más altas. También se llegó a la conclusión que es más efectiva en combinación con otras formas de terapia (McCaw y col., 1994).

Clorambucil: Es un agente alquilante que su indicación terapéutica es en tumores de células redondas del perro.

En Queen's Veterinary School Hospital, en la Universidad de Cambridge entre Abril del 2001 y Julio 2007, Taylor y col. (2009) realizaron un trabajo sobre la eficacia del Clorambucil asociado a la Prednisolona. Para el mismo se contó con 21 perros con mastocitoma en los cuales no podían ser tratados con una terapia local como cirugía y/o radioterapia. El protocolo quimioterápico utilizado fue de prednisolona, con una dosis inicial de 40mg/m² oral todos los días por 14 días, reduciéndola a 20 mg/m² día por medio, combinándola con Clorambucil 5mg/m² oral, día por medio. En los casos que se observó completa remisión, el protocolo fue discontinuado luego de 6 meses y en los otros casos el protocolo fue administrado continuamente. De los 21 perros con mastocitoma, 13 tenían grado intermedio, 6 alto grado y 2 fueron diagnosticados sólo con citología. Tres perros presentaron remisión completa, 5 remisión parcial, en 9 la enfermedad se mantuvo estática y en 4 fue progresiva. La asociación del Clorambucil con la Prednisolona demostraron una tasa de remisión tumoral en el 38% de 21 animales tratados, con un tiempo de supervivencia global de 143 días. Esta combinación puede ser considerada como alternativa, pero no es de las más eficaces.

Lomustina o CCNU (1-(2- chloroethyl) -3- cyclohexyl-1-nitrosurea) es un agente alquilante oral dentro de la subclase nitrosurea (Rassnick y col., 1999).

Es un compuesto que incorpora un núcleo cloroetilo en el eje de la nitrosourea. Estas moléculas se desintegran rápidamente en soluciones acuosas y tienen la capacidad de alquilar el DNA mediante la formación de hidrófilo de cloroetildiazonio y de carbomilar proteínas mediante la formación de isocianato durante la desintegración molecular (Rodríguez, 2008).

La lomustina es rápida y completamente absorbida desde el tracto gastrointestinal. Luego de la absorción, CCNU sufre una rápida degradación química y un metabolismo enzimático por enzimas microsomales hepáticas. Los efectos antitumorales son producidos por uno de sus metabolitos. Estos son excretados por los riñones, pero también hay excreción biliar y circulación enterohepática. CCNU y sus productos de degradación tienen bajo peso molecular y son altamente liposolubles, dos propiedades que facilitan su entrada en el líquido cerebroespinal. Los metabolitos que tienen una larga vida media en el plasma y tejidos, podrían ser los responsables de los efectos de toxicidad retardada. Además las altas concentraciones de metabolitos tóxicos

en la bilis podrían ser los responsables de los efectos hepatotóxicos (Kristal y col., 2004).

La eficacia y la toxicidad de CCNU fueron evaluadas por Rassnick y col. (1999) en 23 perros con mensurable mastocitoma. Diecinueve de ellos tenían biopsia del tumor, de estos 19, 1 (5%) era grado I, 10 (53%) era grado II y 8 (42%) fueron grado III. Los perros fueron tratados con CCNU con una dosis de 90 mg/m² cada 3 semanas. 8 de los 19 (42%) tuvieron una respuesta mensurable a la CCNU. Un perro tuvo respuesta completa de 440 días. Siete perros (37%) tuvieron una respuesta parcial con una duración entre 77 y 109 días. El conteo de neutrófilos se realizó 7 días luego del primer tratamiento con CCNU en 17 perros. Siete perros de 17 (41%) presentaron grado 3 y 4 de neutropenia. Los autores del presente trabajo concluyeron que la CCNU debe ser considerada dentro de los agentes activos en el tratamiento del mastocitoma.

La dosis de lomustina es de 50-70 mg/m² administrada de forma oral cada 3-4 semanas (Ríos, 2008). Esta droga es dada con prednisolona (1mg/kg e ir disminuyendo a 0.5 mg/kg). Dentro de los efectos colaterales se incluye, supresión de la médula ósea, mielofibrosis de la médula ósea con un uso prolongado y hepatotoxicidad (reversible si se corta el uso de la droga. Los valores hematológicos deben ser chequeados antes de cada dosis, y la droga no debe ser administrada si se presentan citopenias (Blackwood y col., 2012).

Vinblastina: Se encuentra dentro de los alcaloides de la Vinca, son ciclo específico, actúan interfiriendo en la polimerización de la tubulina, alterando así la función de los microtúbulos que forman el huso mitótico provocando la muerte celular. En lo que se refiere a la toxicidad, pueden presentar marcada neutropenia si al realizar el hemograma de control, el recuento de neutrófilos es menor a 3000/ ul, se retrasa la administración de las misma, repitiendo el hemograma completo 3 a 4 días después (Garret, 2014) (Ogilvie, 2008). También se pueden presentar signos de neurotoxicidad por dosis acumulativas, (aunque en general los signos neurotóxicos están más asociados a la Vincristina que a la Vinblastina), pérdida de fuerza muscular y puede provocar gran irritación local por extravasación (Rodríguez, 2008). Su dosis es de 2 mg/m²- 3.5 mg/m² (Garret, 2014).

Las tasas de respuesta como agente único de Vincristina, Vinblastina son de 7% y 12% respectivamente, sugiriendo que los alcaloides de la vinca como agentes únicos no son efectivos contra el mastocitoma canino (London, 2008).

Un gran número de estudios, ha evaluado la respuesta del mastocitoma canino cutáneo a varios protocolos con drogas quimioterápicas. La evidencia sugiere que los protocolos multiagentes pueden dar una respuesta más elevada que utilizando un solo agente terapéutico (Govier, 2003). Los protocolos multiagentes más comúnmente utilizados con lomustina son: Vinblastina/Lomustina y Vinblastina/Lomustina y Prednisolona.

Vinblastina/Lomustina:

- Vinblastina 2 mg/m² IV semana 1 y luego cada 4 semanas
- Lomustina 60 mg/m² PO semana 3 y luego cada 4 semanas.

Vinblastina/Lomustina/Prednisolona:

- Vinblastina 2mg/m² IV semana 1 y luego cada 4 semanas
- Lomustina 70mg/m² PO semana 3 y luego cada r4 semanas
- Prednisolona 0.5 mg/kg PO diariamente

Vinblastina/Prednisolona: La dosis es de 2 mg/m² IV y cuando es utilizada de manera adyuvante junto con prednisolona, se administra cada 7 días por 4 tratamientos continuado por 4 tratamientos cada 14 días en conjunto con prednisolona.

Inhibidores de la tirosin quinasa: Los inhibidores de tirosina quinasa (TK) agrupan una serie de moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana, desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo. En citología, el término receptores designa a las proteínas que permiten la interacción de determinadas sustancias con los mecanismos del metabolismo celular. Los receptores son proteínas o glicoproteínas presentes en la membrana plasmática, en las membranas de los orgánulos o en el citoplasma celular, a las que se unen específicamente otras sustancias químicas llamadas moléculas señalizadoras o citoquinas. Cuando el receptor de membrana recibe la señal (citoquinas) desde el exterior, experimenta un cambio en su parte o dominio intracelular que activa una reacción enzimática. En muchos casos la reacción enzimática asociada al dominio intracelular de los receptores de membrana es del tipo llamado TK. La reacción TK es un tipo de interacción entre proteínas que permite que una active o inactive a otra, haciéndola pasar de un estado de reposo a otro de actividad o viceversa. Los fármacos dirigidos a impedir esta reacción TK, con actividad en algunos tumores que son particularmente dependientes de este proceso enzimático, son los llamados inhibidores de la TK. En el caso de los mastocitos, la supervivencia, las funciones fisiológicas celulares y su proliferación, están regulados, entre otros receptores, a través del c-Kit, que controla la enzima TK, ubicado en la membrana celular y que se liga al factor de crecimiento de células madre (SCF). El masitinib, como inhibidor de TK, actúa inhibiendo la enzima al prevenir la fijación del ATP y, por lo tanto, la energía necesaria para el proceso enzimático. Con esa inhibición, bloquea las señales intracelulares específicas de tal enzima. El factor de crecimiento de células madre es una citoquina que se liga sobre el receptor c-Kit para estimular una auto-dimerización de dos moléculas que van a activar los sitios de fosforilación de la enzima. Si esta dimerización no ocurre, el receptor no es activo. Asimismo, la mutación del gen originario de la proteína receptora (c-Kit) puede producir la activación de la enzima sin necesidad de ligarse al factor de crecimiento de células madre, con el correspondiente comportamiento neoplásico celular. Esto ocurre en un 30% de los tumores. El 70% restante se puede originar por la

sobreexpresión de los receptores que reaccionan de manera exagerada a la activación del receptor. Esta familia de drogas inhibidoras de la TK puede actuar inhibiendo la fosforilación tanto en algunas isoformas de c-Kit mutado como en la forma natural. Además del efecto directo sobre el c-Kit, el efecto antitumoral de este grupo de drogas se podría explicar por la acción sobre el receptor del factor de crecimiento plaquetario (PDGFR) interviniendo en la proliferación celular, en el tono de la pared de los vasos y en la angiogénesis. Actuaría también sobre otros receptores intracelulares como el Lyn y el FAK previniendo el proceso metastásico y la resistencia a los citotóxicos (Machicote y col., 2011).

Toceranib Fosfato (Palladia, Pfizer Animal Health) La dosis inicial recomendada es de 3,25 mg/kg de peso vivo, administrada cada dos días. La dosis dada debería basarse en valoraciones veterinarias realizadas semanalmente durante las primeras seis semanas y después, cada seis semanas. La duración del tratamiento depende de la respuesta al mismo. El tratamiento deberá continuar en caso de enfermedad estable, o respuesta parcial o completa, siempre que el producto se tolere suficientemente bien. En caso de progresión del tumor, es poco probable que el tratamiento tenga éxito y debe ser revisado (Zoetis).

Existe un trabajo realizado por London y colaboradores, entre Febrero 2003 y Diciembre 2004, en Estados Unidos, el cual trata sobre Palladia. El siguiente estudio fue para evaluar la eficacia y la seguridad del quimioterápico Palladia, con el propósito de registrarlo como una nueva droga veterinaria. Fue realizado en perros con mastocitoma recurrente en mastocitoma grado II o III según la escala de Patnaik, con o sin linfonódulos implicados. Se crearon dos grupos al azar, de un total de 153 perros, a un grupo (88 perros) se le administraba Palladia y al otro (65 perros) placebo. Los índices de respuesta fueron analizados en relación con el tratamiento (Palladia vs placebo), el grado tumoral, la ausencia o presencia de metástasis en los linfonódulos regionales, y la presencia o ausencia de mutación c-KIT.

La respuesta al Palladia fue de 37.2 % (32/86, 7 tuvieron respuesta total y 25 respuesta parcial). Mientras que los perros tratados con placebo tuvieron una respuesta del 7.9% (5/63, 5 respuesta parcial). Adicionalmente, el tiempo de progresión del tumor fue significativamente más corto para el grupo placebo (3 semanas) mientras que para los tratados con Palladia fue mayor a 6 semanas.

Como conclusión se obtiene que Palladia tiene actividad biológica contra el mastocitoma y que puede ser administrado continuamente sin necesidad de cortes (London & cols., 2009).

Masitinib (Masivet, AB Science): Masitinib es un inhibidor de la proteína tirosina-quinasa que, *in vitro*, inhibe de forma potente y selectiva la forma mutada en la región yuxtamembranosa (JM), del receptor c-Kit. También inhibe el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR)(AB Science).

Existe un trabajo realizado por Hahn y colaboradores para evaluar la eficacia y la toxicidad del tratamiento con Masitinib. El mismo se realiza entre Febrero

2005 y Octubre 2006 en el cual se incluyeron 202 perros con mastocitoma medible, no removible o recurrente grado II o III sin metástasis. Se dividen los perros en dos grupos, uno al que se le administraba placebo y el otro el cual fue tratado con una dosis de 12.5 mg/kg PO diariamente. Como resultado se obtiene que Masitinib aumenta el tiempo de progresión del tumor comparados con el grupo placebo de 75 a 118 días. Este efecto fue más pronunciado cuando Masitinib fue el primer tratamiento que recibía el paciente, con un incremento de la progresión del tumor de 75 a 253 días. En general fue bien tolerado, con grados bajos o moderados de diarrea y vómitos, que fueron los efectos adversos más comunes (Hahn y col., 2008).

Ahondaré en la información del Masitinib ya que fue utilizado con una muy buena respuesta en el caso clínico que describiré en la presente tesis.

- Denominación del medicamento veterinario: MASIVET 50 mg comprimidos recubiertos con película para perros. MASIVET 150 mg comprimidos recubiertos con película para perros.
- Composición cualitativa y cuantitativa: Cada comprimido recubierto con película contiene: Masitinib 50 mg (equivalente a 59,6 mg de mesilato de masitinib). Masitinib 150 mg (equivalente a 178.9 mg de mesilato de masitinib).
- Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película. Comprimidos recubiertos con película de color naranja claro y forma redondeada, grabados con “50” ó “150” en una cara y con el logotipo de la compañía en la otra.
- Contraindicaciones: No usar en perras gestantes o lactantes, en perros de menos de seis meses o con un peso inferior a 4 kg, en perros con disfunción hepática, definida como un valor de AST o ALT mayor a 3 veces el límite superior de la normalidad, en perros con disfunción renal, definida como una relación proteínas/ creatinina en orina mayor a 2 o una concentración de albúmina menor a 1 vez el límite inferior de normalidad, en perro con anemia (hemoglobina menor a 10 g/dl, ni en perros con neutropenia, definida como un recuento absoluto de neutrófilos menor a 2000/mm³.

Precauciones especiales que deberá respetar la persona que administre el medicamento a los animales:

El contacto repetido de masitinib con la piel puede afectar a la fertilidad de las mujeres y al desarrollo fetal.

La sustancia activa de Masivet puede causar sensibilización cutánea.

- Evitar el contacto de la piel con heces, orina y vómitos de perros tratados.
- Usar guantes protectores al eliminar los vómitos, orina o heces de perros tratados.
- En caso de contacto de la piel con comprimidos rotos, vómitos, orina o heces de perros tratados, enjuagar inmediatamente con abundante agua.

- La sustancia activa de Masivet puede causar irritación intensa y lesiones graves en los ojos.
- Evitar el contacto con los ojos.
- Tenga cuidado de no tocarse los ojos antes de quitarse y eliminar los guantes y de lavarse cuidadosamente las manos.
- Si el producto entra en contacto con los ojos, enjuáguelos inmediatamente con agua abundante.

Las personas con hipersensibilidad conocida al masitinib no deben manipular el producto.

En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrelle el texto de la etiqueta o el prospecto. No coma, ni beba ni fume mientras trata a los perros.

Ha de evitarse que los niños entren en contacto directo con perros tratados, así como con las heces o vómitos de perros tratados.

La dosis recomendada es de 12,5 mg/kg (con un intervalo posológico de 11–14 mg/kg) una vez al día tal como se indica en la tabla que figura a continuación.

En perros con un peso inferior a 15 kg no siempre es posible lograr una posología exacta. Estos perros pueden ser tratados con 50, 100 ó 150 mg si es posible conseguir una dosis ideal de 11–14 mg/kg de peso.

Los comprimidos deben administrarse enteros, sin partarlos, romperlos ni triturarlos. Si el perro rechaza un comprimido roto después de masticarlo, deberá desecharse el comprimido. El comprimido debe administrarse siempre de la misma forma, con alimento.

Los inhibidores KIT se pueden usar combinados con otras drogas como por ejemplo Lomustina o Prednisona. Así como también con otros tratamientos como la radioterapia, la cual hablaremos a continuación.

Radioterapia: Es una terapia oncológica local. Permite tratar el tumor y sus bordes con la ventaja de evitar extirpar masa. La terapia con radiación trabaja dañando el ADN de las células tumorales.

Debemos definir un campo de irradiación en dónde incluyamos al tumor y a sus márgenes. Cuando planeamos una radioterapia, nosotros dividimos la dosis total que queremos administrar en el paciente en fracciones. Esto permite al tejido normal a tolerar la radiación.

Se puede irradiar desde una fuente a distancia (similar al de un equipo de RX) y esto se denomina *teleterapia* sino, introducir material radiactivo en el tumor y sus bordes, *braquiterapia*.

La radioterapia veterinaria es una especialidad nueva aunque su desarrollo es anterior al de la anestesia.

Generalmente se utiliza para dos situaciones:

- Cuando operamos pero conocemos que la cirugía no ha podido extirpar todo el tumor. Aquí el patólogo define las características de los bordes de la lesión.
- Cuando no podemos operar pero el tumor es radiosensible. Así, reducimos por medio de radiaciones la masa y luego podemos extirpar con mejores márgenes.

La toxicidad de la radioterapia es local, y muy baja. Se reporta hiperpigmentación de la zona, depilación, leve edema en casos de mucosas. Pero lo único que minimiza los efectos colaterales es la adecuada técnica y la correcta indicación.

Equipo para teleterapia: los equipos de radioterapia dependen de la energía que emiten. A mayor energía, mayor profundidad de tratamiento. Los equipos de ortovoltaje posibilitan el tratamiento de tumores ubicados en la superficie y hasta una profundidad de 3 cm. Los equipos de Cobalto 60 o los aceleradores lineales se utilizan para tratar tumores en profundidad (mediastino, próstata, pulmón, cuello) o dentro del cráneo.

Equipo para braquiterapia. Son las fuentes radiactivas que pueden ser semillas, hilos, clavos de diferentes materiales como el yodo 125, iridio 192, etc. Se insertan por medio de agujas y permanecen en el tejido a tiempo infinito o deberán ser retirados cuando el tiempo de terapia finalice (Bracho, 2011).

En los pacientes con mastocitoma, se implementa una terapia con prednisona, antes, durante y después por varias semanas, para reducir la severidad de la radiación que puede inducir a los mastocitos a la degranulación y sus consecuentes efectos adversos. También se administra bloqueadores H2 como Cimetidina o Ranitidina (Blackwood y col., 2012).

A su vez, los tratamientos con radioterapia se utilizan como coadyuvantes de la quimioterapia. Nombraré un estudio realizado avalando los beneficios de lo dicho.

Este trabajo fue realizado por Carlsten y colaboradores, el objetivo del mismo fue determinar la tolerabilidad, efectos adversos y la actividad clínica de la conjugación del Toceranib Fosfato, Prednisona y radioterapia hipofraccionada en perros con mastocitoma medible. Para ellos se estudiaron 17 perros que fueron tratados en la Universidad del Estado de Colorado, la Universidad del Estado de Ohio y en "Red Bank Veterinary Hospital". El tratamiento en estos perros comenzó entre Marzo y Mayo 2010.

Todos los perros recibieron Prednisona (1 mg/kg PO q24h), Omeprazol (0.7 mg/kg PO q24h), difenhydramina (2-4 mg/kg PO q8h) y Toceranib Fosfato (2.75 mg/kg PO los días Lunes, Miércoles y Viernes). La radiación comenzó una semana después del comienzo con Toceranib. La dosis total fue de 24 Gy, que fue repartida en 3 fracciones de 8 Gy en los días 0, 7, 21 o 4 fracciones de 6 Gy en los días 0, 7, 14, 21.

Los resultados arrojaron datos como que el 76.4% de los pacientes tuvieron respuesta al tratamiento. De ese total un 58.8% tuvo una respuesta total y un 17.6% una respuesta parcial. En lo que se refiere a la toxicidad del tratamiento lo más observado fueron efectos gastrointestinales y hepáticos. Es así que como conclusión se obtiene que este tratamiento es de gran eficacia para perros con mastocitoma (Carlsten y col., 2012).

Lamentablemente, en Uruguay, no contamos con esta técnica, pero en la ciudad de Rosario, Argentina se realiza. Por lo tanto, es de utilidad comunicarle esta posibilidad al propietario de las mascotas.

Otros tratamientos:

Electroquimioterapia Es un tratamiento anticáncer que junta la administración local de drogas antineoplásicas con la liberación de una serie de pulsos eléctricos. La aplicación de estos pulsos eléctricos hacen a la piel permeable llevando a alteraciones de la membrana (reversibles) que incrementan la aceptación de las drogas quimioterápicas.

Diferentes grupos de investigación han realizado ensayos en los cuales se ha puesto en evidencia la efectividad de esta terapia. Las drogas citostáticas que se han usado en los mismos son Cisplatino y Bleomicina (Spugnini y col., 2011).

Inmunoterapia: El sistema inmune es generalmente dividido en dos componentes primarios: la respuesta inmune innata y la altamente específica pero más lenta respuesta inmune adaptativa o adquirida. Las respuestas inmunes pueden ser separadas de acuerdo a si son inducidas por la exposición a un antígeno extraño (una respuesta activa), o si son transferidas a través de suero o linfocitos de una inmunización individual (una respuesta pasiva). La inmunoterapia contra el cáncer ideal debe ser capaz de discriminar entre células tumorales y normales (especificidad), y ser lo suficientemente potente para matar un pequeño o gran número de células tumorales (sensibilidad) y por último ser capaz de prevenir la recurrencia del tumor (durabilidad) (Bergman, 2009).

La inmunoterapia ha sido muy estudiada y usada con mucho éxito en medicina humana por más de 20 años. Las células neoplásicas tienen antígenos muy específicos en su superficie, sus correspondientes anticuerpos se unen a estas moléculas e inhiben el crecimiento tumoral. El mecanismo que lo convierte efectivo es una señal destructora enviada por el anticuerpo hacia el interior de la célula tumoral y genera su muerte (O'Farrel, 2014).

Diferentes categorías de la inmunoterapia antitumoral:

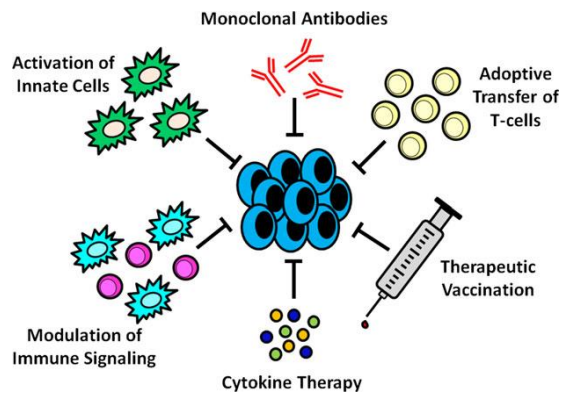


Figura 4: Diferentes categorías de la inmunoterapia antitumoral. (Fuente: Wycislo y col., 2015).

Los *Anticuerpos monoclonales (mAbs)*, pueden ser usados directamente contra las células tumorales o dirigidos contra el microambiente tumoral. Matar a las células tumorales vía mAbs, es típicamente a través de receptores antagonistas o actividad agonista, pero también puede ser dirigido a actividad enzimática dentro de la célula neoplásica. La conjugación de drogas citotóxicas con mAbs es otro mecanismo de matar el tumor directamente. Este mecanismo también puede actuar sobre el microambiente tumoral.

Para aumentar la muerte celular inmunomediada de las células neoplásicas, también se puede utilizar a través de mAbs la intensificación de la fagocitosis, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), la activación del complemento y la presentación y activación de las células T.

La transferencia de células adoptivas para ciertos antígenos de las células tumorales pueden intensificar la inmunidad antitumoral. Las células T pueden ser genéticamente gestionadas para expresar receptores de células T que reconozcan antígenos específicos de la célula tumoral o autólogas células T. Tumores específicos pueden ser aislados del tumor en sí con la subsecuente expansión y reinfusión en el huésped para la ejecución de la actividad terapéutica.

La *vacunación terapéutica* apunta a redireccionar o intensificar la respuesta inmunitaria hacia el tumor. Algunas vacunas terapéuticas utilizan la extensión de células autólogas presentadoras de antígenos (APC) con un antígeno tumoral común o las células tumorales expresan o secretan citoquinas que intensifican la activación de la APC, en las dos situaciones éstas células son reinfundidas en el paciente.

La *modulación de las señales inmunitarias* con agentes como la BCG, señalan aumento de los beneficios de la respuesta inmunitaria o bloquean de las señales inmunosupresivas. La manipulación de las células tumorales para expresar células estimuladoras puede aumentar la activación inmunitaria mientras

bloquea las células inmunes inhibitorias (como MDSCs) o inhibiendo receptores inmunes (como CTLA4) pueden prevenir inmunosupresión tumoral.

La activación de las células innatas inmunitarias, como las células dendríticas, puede lograr la activación de Citoquinas.

Las terapias con citoquinas como IL2 o los interferones, pueden ser usadas para intensificar la respuesta inmunitaria (Wycislo y col., 2015).

Los niveles elevados de citoquinas en la circulación pueden conducir al daño de órganos vitales, y en última instancia, a la muerte en algunos casos. Con el fin de evitar la toxicidad sistémica de la terapia con citoquinas, se han introducido nuevas estrategias, como por ejemplo la administración intratumoral de citoquinas (Aragon y col., 2011).

El mecanismo por el cual actúa la IL-2 local es el siguiente, la misma induce a rupturas vasculares llevando a producir edema. La inhibición de la circulación de los fluidos, causan carencia de oxígeno y nutrientes para las células tumorales. Por lo tanto muchas de estas células tumorales mueren. Los escombros tumorales son fagocitados y esto es llevado a cabo por la inmunidad. Este proceso inmunitario y en particular el proceso fagocítico, requiere tiempo. Esto explica porque la regresión tumoral lleva meses. Ziekman y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de testear el efecto terapéutico de la inyección intratumoral de interleuquina-2 (IL-2) en el mastocitoma. El mismo se realizó en siete perros con mastocitoma cutáneo no resecable. El tumor fue inyectado con 4.5×10^6 IU de IL-2. Los resultados obtenidos fueron regresión completa en tres perros, regresión parcial en dos perros y enfermedad estable en dos perros. Se llegó a la conclusión que este estudio piloto muestra que la aplicación intratumoral de IL-2 puede tener efecto contra el mastocitoma. Un estudio más largo es requerido para establecer precisamente la magnitud del efecto terapéutico contra el mastocitoma (Ziekman y col., 2013).

Agua hipotónica: Los mastocitos han mostrado ser sensibles al shock hipotónico, lo cual sugiere que la inyección de una solución hipotónica dentro del tumor, luego de una incompleta excisión, puede destruir células tumorales residuales (Dobson y col., 2007).

3. Objetivos:

3.1. Objetivo General:

La presente tesis de grado tendrá como objetivo la presentación de un caso clínico de mastocitoma cutáneo grado III en un canino.

3.2. Objetivos Específicos:

- a) Ahondar en la investigación del mastocitoma canino, incluyendo patogénesis, presentación clínica, estadificación, diagnóstico, factores pronósticos.
- b) Evolución del cuadro clínico y evaluación del tratamiento de un mastocitoma grado III.

4. MATERIALES Y MÉTODOS:

4.1. Presentación del caso clínico:

El día 23 de Octubre del 2014, se presenta a consulta en la especialización de Oncología de la Facultad de Veterinaria, "Gala"; un canino hembra, raza Shar-Pei de 7 años de edad (figura nº 5). La misma llega a nuestro consultorio con un diagnóstico de Mastocitoma Cutáneo grado III.



Figura nº 5. "Gala", canino hembra, de raza Shar-Pei, de 7 años de edad que se presentó a la consulta especializada de Oncología del Hospital Veterinario con un diagnóstico de Mastocitoma grado III.

Se le realiza la anamnesis correspondiente, obteniendo la siguiente información:

- ANAMNESIS SANITARIA: No presenta las vacunas vigentes y fue desparasitada el mes pasado.
- ANAMNESIS AMBIENTAL: Se alimenta con ración de marca "Astro" y a su vez come comida casera. Vive en una casa con acceso a fondo y no convive con otros animales.
- ANAMNESIS REMOTA FISIOLÓGICA: Está castrada.
- ANAMNESIS REMOTA PATOLÓGICA: La paciente tuvo piómetra hace un año y se le realizó la ovariectomía.
- ANAMNESIS PROXIMA FISIOLÓGICA: Está comiendo y tomando agua normal, orina y defeca normal.

- **ANAMNESIS PROXIMA PATOLÓGICA:** Hace aproximadamente 4 meses (Junio, 2014) se le realizó la escisión de un tumor en la axila izquierda, el cual fue mandado a histopatología, con un resultado de Mastoitioma grado III. Hace 2 meses (Agosto, 2014) presentó una recidiva del tumor. Motivo por el cual es traída a Facultad.

Examen Objetivo General: no se encontraron particularidades, salvo en el ítem Piel y Subcutáneo, en el cual se realiza el examen particular del mismo.

Examen Objetivo Particular: Piel y Subcutáneo

A la inspección se observa en axila del miembro anterior izquierdo, un tumor de diámetro aproximado de 4 – 5 cm, multilobulado, alopecico, eritematoso, no ulcerado y sin corrimientos (figura nº 6).

A la palpación es de consistencia firme, presentando calor, pero no así dolor.



Figura nº 6. Tumor en axila izquierda de "Gala" con aspecto multilobulado, alopecico, sin ulceraciones y eritematoso.

Debido a que los quimioterápicos utilizados en el tratamiento de este tipo de tumores se metabolizan en hígado y se excretan por riñón, es necesario evaluar el funcionamiento de los mismos y sólo con un resultado óptimo de estos, se procederá a instaurar dicho tratamiento.

Fecha: 29 de octubre de 2014

Se le realiza ecografía de abdomen (ya que las metástasis del mastocitoma son en hígado y bazo) y extracción de sangre para hemograma y bioquímica sanguínea (tablas nº 3, 4 y 5). Se inicia tratamiento con Prednisolona 20 mg, 1 comprimido por día, a la mañana. Omeprazol 20 mg, 1 comprimido por día, a la mañana.

En la tabla nº 3 se observa el estudio ecográfico de abdomen, en la tabla nº4 los valores del hemograma y en la tabla nº5 los valores de urea, creatinina, GPT, GOT y FAS.

Tabla nº 3. Estudio ecográfico de abdomen, realizado a “Gala” en el Servicio de Imagenología del Hospital Veterinario el 29 de octubre de 2014.

SERVICIO DE IMAGENOLOGÍA

Facultad de Veterinaria- Universidad de la República

ESTUDIO ULTRASONOGRÁFICO FECHA: 29/10/2014

Especie Canino

Nº Registro 1622/14

Solicitud Abdomen

INFORME:

Al momento de realizado el estudio no se observan alteraciones francas que mencionar

Tabla nº 4. Valores del hemograma de “Gala” del día 29 de octubre de 2014.

| CENTRO HOSPITAL VETERINARIO | | | |
|--|------------------|------------------------------|-----------|
| LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS- Facultad de Veterinaria | | | |
| ID paciente: 1622/14 | Canino H 7 años | FECHA 29/10/2014 9:18 am | |
| PRUEBA | RESULTADO | VALORES DE REFERENCIA | DE |
| RBC | 9.85 millones/ml | 5.5 – 8.5 millones /ml | |
| HGB | | | |
| HCT | 19.4gr/dl | 12-18 gr/dl | |
| MCV | 58.3% | 37-55 % | |
| MCH | 59fl | 60-77 fl | |
| MCHC | 19.7 pg | 19.5-24.5 pg | |
| RDWc | 33.2 g/dl | 31-34 gr/dl | |
| | 17.3 % | | |
| PLT | 531000/ml | 200000-500000/ml | |
| WBC | 8930/ul | 6000-17000/ul | |
| Fórmula absoluta: | | | |
| NEUTRÓFILOS | 5983.1/ul | 3000-11000/ul | |
| LINFOCITOS | 2500.4/ul | 1000-5000/ul | |
| MONOCITOS | 267.9/ul | 200-1500/ul | |

| | | |
|--------------------|-----------|---------------|
| EOSINÓFILOS | 178.6/u/l | 200-15000/u/l |
| BASÓFILOS | 0/u/l | 0 /u/l |

Tabla nº 5. Bioquímica sanguínea de "Gala" del día 29 de octubre de 2014.

| | BIOQUÍMICA SANGUÍNEA | Valores de referencia |
|-------------------|-----------------------------|------------------------------|
| UREA | 48.99 mg/dl | 21-60 mg/dl |
| CREATININA | 1.13 mg/dl | 0.5-1.5 mg/dl |
| GPT | 25 u/l | 25-106 u/l |
| GOT | 21u/l | 16-50 u/l |
| FAS | 89 u/l | 12-122 u/l |

Dado los buenos resultados obtenidos se decide comenzar el tratamiento con Vinblastina.

Fecha: 31 de Octubre de 2014

Se realiza la primera dosis de Vinblastina:

- 2 mg/m² de Vinblastina, vía EV
- 150 ml de Suero Fisiológico vía EV
- 1.50 ml de Pilerán (Metoclopramida 500mg + vehículo 100 ml) a una dosis de 1 ml cada 10 kg PV (0.5 mg/kg) vía EV.

Fecha: 7 de Noviembre de 2014

Se realiza la segunda dosis de Vinblastina:

- 2 mg/m² de Vinblastina vía EV.
- 100 ml de Suero Fisiológico vía EV.
- 1.50 ml de Pilerán (Metoclopramida 500mg + vehículo 100 ml) a una dosis de 1 ml cada 10 kg PV (0.5 mg/kg) vía EV.

La paciente tolera bien la quimioterapia y se observa una mejoría notoria en el aspecto clínico del tumor.

Fecha: 14 de Noviembre de 2014

Tercera dosis de Vinblastina:

- 2 mg/m² de Vinblastina vía EV.
- 200 ml de Suero Ringer Lactato vía EV.
- 1.50 ml de Pilerán (Metoclopramida 500mg + vehículo 100 ml) a una dosis de 1 ml cada 10 kg PV (0.5 mg/kg) via EV.

En el control del día de la fecha, se observaron varias tumoraciones en la axila izquierda. Úlceras cicatrizando, presencia de algunas costras. No presenta exudado.

Fecha: 21 de Noviembre de 2014

Cuarta dosis de Vinblastina:

- 2 mg/m² de Vinblastina vía EV.
- 150 ml de Suero Fisiológico vía EV.
- 1.50 ml de Pilerán (Metoclopramida 500mg + vehículo 100 ml) a una dosis de 1 ml cada 10 kg PV (0.5 mg/kg) via EV.

No se observó mejoría, sigue estable.

Fecha: 27 de Noviembre de 2014

La paciente es traída a consulta por control. Debido a que no se ha notado una evolución tan favorable, se le plantea a la propietaria un cambio en el tratamiento. Se propone el uso de los Inhibidores de la tirosin quinasa, como ser Masivet (300mg) o Palladia (60mg), los cuales han demostrado en varios estudios (ya mencionados en la revisión bibliográfica) ser muy eficaces en el control del mastocitoma canino. La dosis de Vinblastina se pasará a administrar cada 15 días, debido al riesgo de toxicidad de esta droga, la cual es manifestada por neutropenia. Debido a la sospecha de toxicidad se le indica un hemograma de control (tabla n° 6), el que muestra una neutropenia, lo que justificó espaciar las dosis de Vinblastina.

Tabla nº 6. Hemograma de control obtenido el 27 de noviembre de 2014.

| CENTRO HOSPITAL VETERINARIO | | | |
|--|-------------------|------------------------------|------------------------|
| LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS- Facultad de Veterinaria | | | |
| ID paciente: 1622/14 | Canino H 7 anos | FECHA | 05/12/2014 11:31 am |
| PRUEBA | RESULTADO | VALORES de referencia | |
| RBC | 7.25 millones/ml | 5.5 – 8.5 millones /ml | |
| HGB | | | |
| HCT | 14.9 gr/dl | 12-18 gr/dl | |
| MCV | | | |
| MCH | 47% | 37-55 % | |
| MCHC | 65 fl | 60-77 fl | |
| RDWc | | | |
| | 20.6 pg | 19.5-24.5 pg | |
| | 31.7 g/dl | 31-34 gr/dl | |
| | 17.3 % | | |
| PLT | 377000 /ml | 200000-500000 /ml | |
| WBC | 6180 /ul | 6000-17000 /ul | |
| Fórmula absoluta: | | | |
| NEUTRÓFILOS | 1730.4 /ul | 3000-11000 /ul | |
| LINFOCITOS | 4017 /ul | 1000-5000 /ul | |

| | | |
|--------------------|-----------|---------------|
| MONOCITOS | 247.2 /ul | 200-1500 /ul |
| EOSINÓFILOS | 185.4 /ul | 200-15000 /ul |
| BASÓFILOS | 0 /ul | 0 / ul |

En el hemograma se observa que todos los valores se encuentran dentro de los rangos normales, excepto los neutrófilos (valor remarcado en negrita), que están por debajo del valor de referencia.

Fecha: 5 de Diciembre de 2014

Quinta dosis de Vinblastina:

- 2 mg/m² de Vinblastina vía EV.
- 150 ml de Suero Fisiológico vía EV.
- 1.50 ml de Pilerán (Metoclopramida 500mg + vehículo 100 ml) a una dosis de 1 ml cada 10 kg PV (0.5 mg/kg) vía EV.

Los tumores han crecido en poco tiempo, dos de ellos se encuentran ulcerados. A la palpación son de consistencia firme.

Fecha: 18 de Diciembre de 2014

Sexta dosis de Vinblastina:

- 2 mg/m² de Vinblastina vía EV.
- 150 ml de Suero Fisiológico vía EV.
- 1.50 ml de Pilerán (Metoclopramida 500mg + vehículo 100 ml) a una dosis de 1 ml cada 10 kg PV (0.5 mg/kg) vía EV.

La tumoración está estable con muy poco crecimiento, algunos tumores se ulceraron. Se le indica Enrofloxacin 100 mg, 1 comprimido por día. 7-10 días.

Fecha: 22 de Enero de 2015

La paciente es traída para control. La propietaria ya encargó el Masivet, pero aún sigue esperando que llegue al país. La tumoración tuvo un crecimiento exponencial en los últimos días. La medicación indicada es Prednisolona 20 mg, 1 comprimido por día a la mañana y Omeprazol 1 comprimido por día a la mañana.

Fecha: 23 de Enero de 2015

Séptima dosis de Vinblastina:

- 2 mg/m² de Vinblastina vía EV.
- 150 ml de Suero Fisiológico vía EV.

- 1.50 ml de Pilerán (Metoclopramida 500mg + vehículo 100 ml) a una dosis de 1 ml cada 10 kg PV (0.5 mg/kg) vía EV.

Fecha: 12 de Febrero de 2015

La paciente es traída para control, Hace una semana (5 de Febrero) comenzó con Masitinib (Masivet 150mg) 300 mg por día durante 6 meses. Y continúa con Omeprazol 1 cápsula por día.

Se observa aparición de tumor en zona de piel en parrilla costal izquierda.

Fecha: 5 de Marzo de 2015

Se le realiza extracción de sangre y se solicita un bioquímica sanguínea y hemograma para control oncológico (tablas nº 7 y 8 respectivamente)

Tabla nº 7. Bioquímica sanguínea del día 5 de marzo de 2015. Los valores bioquímicos se encuentran dentro del rango de referencia para la especie.

| | BIOQUÍMICA SANGUÍNEA | Valores de referencia |
|-------------------|-----------------------------|------------------------------|
| UREA | 45.34 mg/dl | 21-60 mg/dl |
| CREATININA | 1.02 mg/dl | 0.5-1.5 mg/dl |
| GPT | 65 u/l | 25-106 u/l |
| GOT | 49 u/l | 16-50 u/l |
| FAS | 27 u/l | 12-122 u/l |

Tabla nº 8. Hemograma de control oncológico del día 5 de marzo de 2015

| CENTRO HOSPITAL VETERINARIO | | | |
|--|------------------|------------------------------|---------------------|
| LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS- Facultad de Veterinaria | | | |
| ID paciente: 1622/14 | Canino H 7 anos | FECHA | 05/03/2015 13:25 |
| PRUEBA | RESULTADO | VALORES de referencia | |
| RBC | 7.17 millones/ml | 5.5 – 8.5 millones /ml | |
| HGB | | | |
| HCT | 15.1 gr/dl | 12-18 gr/dl | |
| MCV | | | |
| MCH | 45.3% | 37-55 % | |
| MCHC | 60fl | 60-77 fl | |
| RDWc | | | |
| | 21.2pg | 19.5-24.5 pg | |
| | 33.4 g/dl | 31-34 gr/dl | |
| | 18.1 % | | |
| PLT | 422000 /ml | 200000-500000 /ml | |
| WBC | 10300 /ul | 6000-17000 /ul | |
| Fórmula absoluta: | | | |
| NEUTRÓFILOS | 4944 /ul | 3000-11000 /ul | |
| LINFOCITOS | 4120 /ul | 1000-5000 /ul | |
| MONOCITOS | 412 /ul | 200-1500 /ul | |
| EOSINÓFILOS | 824 /ul | 200-15000 /ul | |

BASÓFILOS

0 /ul

0 / ul

Los presentes valores del hemograma son a cuatro meses de un régimen quincenal de Vinblastina y a un mes de haber iniciado el tratamiento con Masitinib. En el mismo se observa una recuperación en el recuento de neutrófilos que se ubica en el rango de referencia para la especie.

Fecha: 12 de Marzo de 2015

En el control del día de la fecha, se observa una mejoría clínica notoria del tumor, las lesiones se encuentran en remisión parcial, como se observa a continuación en las figuras 7, 8 y 9.

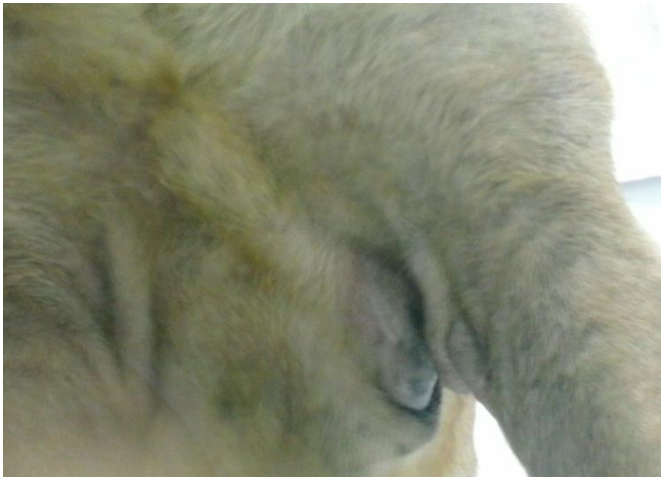


Figura n° 7. Se observa en la axila izquierda de "Gala", un área alopécica con piel gruesa, hiperpigmentada, sin signos de inflamación ni exudado.

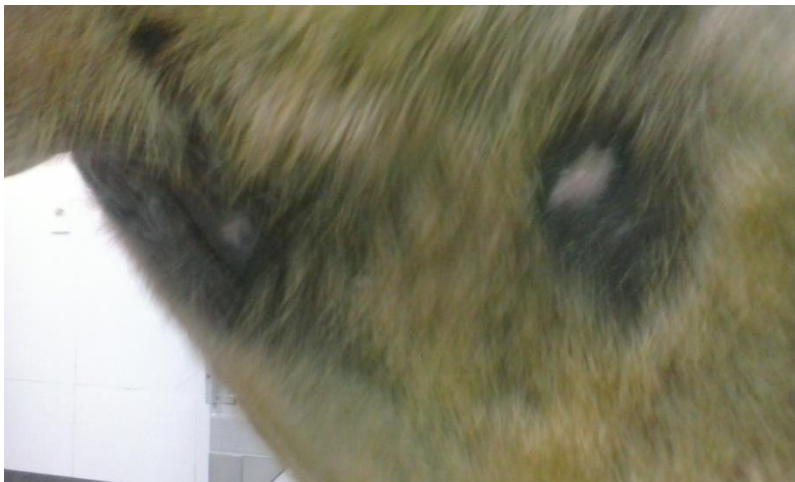


Figura n°8. Se observa el aspecto del tumor de la parrilla costal izquierda de "Gala". La cual también tuvo una evolución favorable, reduciéndose de tamaño así como también la inflamación.

Fecha: 9 de Junio de 2015

La paciente es traída a control. Se encuentra medicada con masitinib (300mg/día en una sola toma) y Omeprazol (1 comprimido al día). La propietaria

manifiesta que, aunque lo indicado fueron dos comprimidos de masitinib (cada uno de 150mg) en ocasiones le administró solo uno.

Se observa un crecimiento del tumor, la propietaria manifiesta que nota que el quimioterápico ya no le hace el mismo efecto que al comienzo. Hace dos o tres semanas se ulceró y ahora está sangrando.

A la inspección se observa tumoración multilobulada alopecica, de 12 cm x 5 cm. aproximadamente de diámetro, ulcerada en varios puntos y de consistencia firme. (Figura n°9)

A la palpación es de consistencia firme, presenta dolor y calor.

PV: 22.5 kg

Además de masitinib y omeprazol, se le indica prednisolona (25 mg/día) y enrofloxacina (5 mg/Kg/día). Se sugiere control en uno o dos semanas dependiendo de la evolución.



Figura n°9. Tumoración multilobulada alopecica de 12 cm por 5 cm aproximadamente de diámetro, ulcerada en varios puntos y de consistencia firme.

Fecha: 16 de Junio de 2015

La paciente es traída para control, la tumoración se encuentra similar a la consulta anterior. Se plantea manejo de nuevos tratamientos con Lomustina a una dosis de 65 mg total, cada 21 días en un total de 4 sesiones.

Fecha: 13 de Agosto de 2015

En el control del día de la fecha, la propietaria nos cuenta que el sangrado ha empeorado y que nuestro paciente ha tenido episodios de decaimiento. La lomustina se encuentra en viaje desde Brasil.

A la inspección la lesión de la axila izquierda ha aumentado de tamaño y se observa edema en miembro posterior derecho. El mismo se palpa endurecido, caliente, doloroso y edema por debajo.

Mientras aguardamos la llegada del nuevo quimioterápico se le indica dexametasona 2 mg AM y protector gástrico. Se le indica a la propietaria que si la paciente demuestra signos de dolor le administre Tramadol, 1 comprimido de 20 mg/ día.

Se le realiza análisis de sangre para evaluar hemograma, funcional hepático, urea y creatinina (tablas nº 9 y 10).

Tabla n°9. Valores del hemograma de “Gala” del día 13 de agosto de 2015.

| CENTRO HOSPITAL VETERINARIO | | | |
|--|------------------|------------------------------|---------------------|
| LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS- Facultad de Veterinaria | | | |
| ID paciente: 1622/14 | Canino H 7 anos | FECHA | 13/08/2015 15:07 |
| PRUEBA | RESULTADO | VALORES de referencia | |
| RBC | 5.30 millones/ml | 5.5 – 8.5 millones /ml | |
| HGB | | | |
| HCT | 12.0 gr/dl | 12-18 gr/dl | |
| MCV | | | |
| MCH | 32.5 % | 37-55 % | |
| MCHC | 61 fl | 60-77 fl | |
| RDWc | | | |
| | 22.7 pg | 19.5-24.5 pg | |
| | 36.9 g/dl | 31-34 gr/dl | |
| | 18.0 % | | |
| PLT | 579000 /ml | 200000-500000 /ml | |
| WBC | 13800 /ul | 6000-17000 /ul | |
| Fórmula absoluta: | | | |
| NEUTRÓFILOS | 12696 /ul | 3000-11000 /ul | |

| | | |
|--------------------|---------|---------------|
| LINFOCITOS | 690 /ul | 1000-5000 /ul |
| MONOCITOS | 138 /ul | 200-1500 /ul |
| EOSINÓFILOS | 276 /ul | 200-15000 /ul |
| BASÓFILOS | 0 /ul | 0 / ul |

Tabla n°10. Bioquímica sanguínea de "Gala" del día 13 de agosto de 2015

| | BIOQUÍMICA SANGUÍNEA | Valores de referencia |
|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| UREA | 14.83 mg/dl | 21-60 mg/dl |
| CREATININA | 0.4 mg/dl | 0.5-1.5 mg/dl |
| GPT | 33 u/l | 25-106 u/l |
| GOT | 21 u/l | 16-50 u/l |
| FAS | 144 u/l | 12-122 u/l |
| ALBÚMINA | 3.3 g/dl | 2.3-4.0 g/dl |
| GLOBULINAS | 2.00 | |
| PROTEÍNAS TOTALES | 5.3 g/dl | 5.4-7.6 g/dl |
| COLESTEROL | 140mg/dl | 150-275 mg/dl |
| BILIRRUBINA TOTAL | 0.1 mg/dl | 0.0-0.5 mg/dl |

Se observa un valor de **urea y colesterol** (ambos sintetizados en hígado) por debajo de los valores de referencia, recordemos que las metástasis del mastocitoma se dan principalmente en hígado y bazo, por lo tanto podría ser un indicio de que el hígado no estaría funcionando correctamente.

Fecha: 21 de Agosto de 2015

La paciente es traída a consulta para su control oncológico. Aún no llega la Lomustina. De la anamnesis de dicho control, tenemos para resaltar que la paciente defeca color marrón oscuro, más de lo normal en ella. En el examen objetivo general se observa las mucosas oculares y vulvar pálidas.

En lo que se refiere al tumor, (figuras n°10, 11 y 12) el mismo sigue con un crecimiento exagerado, se encuentra multilobulado, con zonas ulceradas y

otras necrosadas. A su vez el edema del miembro posterior derecho (figura n°13) continúa avanzando.

Se indica cambiar de ración. Sigue con omeprazol y dexametasona 2 mg AM y se agrega sucralfato (40 mg/kg). Se realiza ecografía de abdomen (tabla n° 11), donde se encontraron alteraciones ecográficas en hígado, sugerente de un proceso infiltrativo/degenerativo y linfonódulo medial derecho reactivo.

Se sugiere venir a control en una semana.

Tabla n°11. Estudio ecográfico de abdomen, realizado a "Gala" en el Servicio de Imagenología del Hospital de la Facultad de Veterinaria el 21 de agosto de 2015.

SERVICIO DE IMAGENOLOGÍA

Facultad de Veterinaria- Universidad de la República

| | |
|---------------------------------|-------------------|
| ESTUDIO ULTRASONOGRÁFICO | FECHA: 21/08/2015 |
|---------------------------------|-------------------|

| | |
|----------------|--------|
| Especie | Canino |
|----------------|--------|

| | |
|--------------------|---------|
| N° Registro | 1622/14 |
|--------------------|---------|

| | |
|------------------|---------|
| Solicitud | Abdómen |
|------------------|---------|

INFORME:

En el estudio solicitado se observa vejiga con pared y contenido normal.

Riñones de tamaño y ecoestructura conservada acorde a la edad.

Bazo de tamaño normal, bordes lisos, parénquima conservado.

Hígado de tamaño normal, bordes lisos, parénquima levemente heterogéneo y ecogénico sugerente de proceso infiltrativo/degenerativo.

Vesícula biliar con pared y contenido normal.

Linfonódulo iliaco medial derecho de 4 x 1.8 cm, con bordes lisos y parénquima levemente heterogéneo (¿proceso reactivo? ¿proceso infiltrativo?).

Estómago y asas intestinales sin patología evidente.

En base al informe de la ecografía, la bioquímica sanguínea y el estado clínico del animal podemos deducir la existencia de metástasis en hígado y ganglio linfático ilíaco.



Figura n°10. El tumor presenta un crecimiento exponencial, se encuentra multilobulado, con zonas ulceradas y otras necrosadas.



Figuras n° 11 y 12. Diferentes ángulos del tumor de "Gala" en axila izquierda, observándose una tumoración multilobulada de 10cm x 12cm aproximadamente con áreas de necrosis, ulceración. A la palpación presentaba calor, dolor y de consistencia firme.



Figura n°13. Se observa el edema del miembro posterior derecho de "Gala".

Fecha: 28 de Agosto de 2015

Una semana después es traída a control tal como se le había indicado.

A la inspección se observa (figura n°14) que el tumor de la axila izquierda sigue aumentando de tamaño, con zonas ulceradas, necrosadas e infección secundaria. Presenta corrimiento sanguinopurulento y olor fétido.

El miembro posterior derecho se presenta inflamado, aproximadamente del mismo tamaño que en el control anterior (una semana atrás).

En la consulta se le administra dexametasona al 2% a una dosis de 0.2 mg/kg y de Amoxicilina (Clamoxil) (1 ml/10kg).



Figura n° 14. Fotografía del tumor de "gala" del día 28 de agosto de 2015, presentando más áreas de necrosis e infección secundaria con corrimiento sanguinopurulento.



Figura n° 15. Se observa el gran desmejoramiento general del paciente.

Fecha: 7 de Setiembre de 2015 (control vía telefónica)

La propietaria manifiesta que Gala casi no se mueve, se traslada lo mínimo, que el tumor ha crecido de tamaño y el miembro posterior derecho se encuentra más inflamado. A pesar de esto, come, toma agua, defeca y orina normal.

Aún no llegó al país la Lomustina. Continúa con dexametasona y omeprazol a las dosis indicadas anteriormente

Fecha: 22 de Setiembre de 2015 (comunicación telefónica)

La propietaria me informa que la Lomustina arribó a Uruguay y que se comenzó el tratamiento el día 13 de Setiembre de 2015. Ya pasados 9 días de la primera dosis, la propietaria manifiesta que el tumor y el miembro posterior han tenido una leve disminución de tamaño pero que el aspecto del tumor de la axila ha empeorado.

Fecha: 24 de Setiembre de 2015

La paciente es traída a control (fotos n° 16, 17 y 18). La propietaria nos relata que aún come, si bien tiene días en los cuales está bastante decaída.



Figura n° 16. Se observa el mastocitoma con un gran tamaño, pero con una leve mejoría a partir del comienzo del tratamiento con Lomustina. Ya no hay áreas de necrosis y existe menos infección secundaria, las zonas ulceradas se encuentran de mejor aspecto.



Figura n° 17. Se observa grandes zonas cavitadas en el tumor axilar de "Gala".



Figura n°18. En esta fotografía, tomada el 24 de setiembre de 2015, se observa lo avanzado del edema del miembro posterior derecho, debido a la infiltración del tumor, afectando el retorno venoso.

Fecha: 10 de Octubre 2015

Debido al gran desmejoramiento del estado general, presencia de dolor severo y rechazo a la comida desde hace cuatro días, en común acuerdo con los propietarios se practicó la eutanasia.

5. RESULTADOS:

El tratamiento inicial con vinblastina más prednisolona fue parcialmente efectivo durante el tiempo que se utilizó. Se realizaron 7 dosis de la misma. Hasta la cuarta con una frecuencia de una vez por semana, quinta y sexta cada quince días y al mes la última.

Comienza con el tratamiento el 31 de Octubre del 2014, hacia la segunda sesión, el día 7 de Noviembre de 2014 la lesión tuvo una mejoría notoria. Luego la tumoración se mantuvo estable hasta la quinta sesión de quimioterapia (5 de Diciembre de 2014), donde presentó un crecimiento marcado en poco tiempo. En el hemograma de control del día de la fecha, presentó un recuento de neutrófilos de 1730 /ul. En la sexta sesión, el día 18 de Diciembre de 2014 había algunos tumores ulcerados. Luego la última sesión se realiza el día 23 de Enero de 2015. Durante este mes sin quimioterapia el tumor tuvo un crecimiento exponencial.

Como segundo protocolo en el tratamiento de la paciente con Mastoictioma grado III, se utilizó Masivet® (masitinib 150 mg) la dosis de este fármaco es de 12.5 mg/kg VO todos los días. Según el peso de la paciente (22.5 kg), se le indicó dos comprimidos por día. El tratamiento con el inhibidor de la tirosin quinasa se realizó durante 162 días, comenzando el mismo el 5 de Febrero de 2015. En el control del día 12 de Marzo de 2015 se observó una mejora clínica notoria. A los 125 días de tratamiento (9 de Junio de 2015) presentó una progresión el tumor.

Dicho tratamiento tuvo un éxito importante durante casi 5 ½ meses, terminando el mismo el 16 de Julio de 2015.

Lomustina, comienza el tratamiento el día 13 de Setiembre con la primera dosis 65 mg. El día 24 de Setiembre es traída a control donde se observó que la tumoración presenta un tamaño muy importante, multilobulado, con grandes zonas cavitadas, ulceradas pero con una disminución de las áreas de necrosis e infección secundaria. La segunda dosis de Lomustina fue administrada el día 29 de Setiembre.

6. DISCUSIÓN:

Uno de los objetivos de la presente tesis fue observar la evolución del caso clínico de un mastocitoma cutáneo grado III, en un canino hembra de 7 años, raza Shar-Pei, así como también evaluar los tratamientos implementados en el mismo.

En relación al tratamiento con vinblastina junto con prednisolona, se observó lo esperado en comparación con la bibliografía consultada. En uno de los estudios realizado por Thamm y col. (1999), donde evaluaron el tratamiento con vinblastina y prednisona en perros con mastocitoma, la media en días de la duración de respuesta fue de 154 días y una tasa de respuesta del 40% en tumores de alto grado. En nuestra paciente, la cual comenzó el tratamiento el 31/10/2014 y se utiliza durante 84 días, presentó una respuesta parcial a dicho protocolo. Los efectos adversos esperados, son neutropenia. Ogilvie(2008) plantea que si el recuento de neutrófilos es menor a 3000 /ul, se debe retrasar la administración de la misma unos días. También se pueden presentar signos de neurotoxicidad por dosis acumulativas y pérdida de fuerza muscular (Garret, 2014). Nuestra paciente luego de la quinta sesión de quimioterapia, presentó neutropenia marcada con valores de 1730 /ul. Por lo tanto se espació la administración de la misma.

Respecto al quimioterápico inhibidor de la tirosin quinasa, en el estudio realizado por Hahn y col (2008), el cual fue mencionado en la revisión bibliográfica, donde se evalúa el tiempo de progresión del tumor en dos grupos, uno placebo y otro tratado con Masitinib se vio como resultado un tiempo de progresión del tumor de 75 y 118 días respectivamente.

En nuestro seguimiento del caso clínico de mastocitoma canino grado III, Masitinib demostró ser efectivo, comportándose de manera esperable según la bibliografía consultada. El tiempo de duración del tratamiento fue de 162 días, comenzando el 5 de Febrero de 2015 y Finalizando 16 de Julio de 2015. El tumor comenzó a crecer hacia el día 125 de tratamiento, que lo atribuimos en parte a que en el momento de la anamnesis recabamos la información que algunos días se le estaba administrando un comprimido en vez de dos, por lo tanto estaba siendo subdosificada.

Recordemos que los mastocitos neoplásicos liberan histamina que estimulan los receptores de gastrina H2, llevando a una hipersecreción de Ácido Clorhídrico (Blackwood & cols., 2012), esto sumado al tiempo prolongado de ingestión de fármacos, entre ellos los glucocorticoides, pueden llevar a ulceración abdominal, manifestándose como vómitos, hemorragias gastrointestinales, anorexia y dolor abdominal.

La paciente siempre tomó Omeprazol 1 cápsula por día, pero en la consulta del 21 de Agosto de 2015, la propietaria nos relata que el animal defeca color marrón más oscuro de lo normal y que ha tenido episodios de decaimiento. En el Examen Objetivo General (E.O.G) se observaron las mucosas oculares y

vulvar pálidas. Lo cual nos lleva a pensar que pudo haber hemorragias gastrointestinales.

Con respecto a la eficacia de la Lomustina, la bibliografía habla de una eficacia del 42% a una dosis de 50-70 mg/m² administrada de forma oral cada 3-4 semanas (Rassnick & cols., 1999). A nuestra paciente se le indicó Lomustina 65 mg cada 3 semanas, 4 o 5 tratamientos. Debido a que ya era tan agresivo el tumor, el prolongado tiempo de evolución, la probable metástasis en hígado y linfonódulo ilíaco medial derecho y sumado al desmejoramiento del animal, no hubo tiempo de evaluar su eficacia debido a que se realiza la eutanasia antes.

7. CONCLUSIONES:

Como resultado de la presente tesis, concluimos que de acuerdo con la bibliografía el mastocitoma es el tumor de piel más frecuente en el perro, es un tumor de muy difícil manejo y totalmente impredecible, es llamado “el gran imitador” por lo que se puede parecer a cualquier otro tumor, ya sea benigno o maligno. Debido a esto, es imprescindible puncionar para hacer citología a toda masa que aparezca en el animal.

Generalmente es una enfermedad de perros adultos, la bibliografía describe un promedio de entre 8 y 9 años. Nuestra paciente también desarrolló la enfermedad en su adultez, comenzando a los 7 años de edad.

Dentro de las razas predispuestas se encuentra el Shar- Pei. Esta raza tiende a tener mastocitomas pobremente diferenciados y biológicamente agresivos, exactamente como lo tuvo nuestro caso clínico en cuestión.

Existen varias clasificaciones para dividir al mastocitoma en grados, la más utilizada y la que en nuestro caso clínico fue analizada mediante histopatología, es la clasificación de Patnaik, la cual divide al Mastocitoma en tres grados según características histológicas, siendo el de nuestra paciente grado III el cual es el de más difícil manejo y con una gran agresividad.

Para los grados I y II de Patnaik, generalmente con una buena técnica quirúrgica es tratado el cáncer, pero en los grados III, como el de “Gala”, la protagonista de esta tesis, sólo la excisión quirúrgica no es suficiente y se debe agregar otro tratamiento. En nuestro país contamos solamente con quimioterapia como terapia adyuvante a la cirugía, pero en otros países existe gran variedad de terapias como ser radioterapia, inmunoterapia, electroquimioterapia (las mismas ya fueron descriptas previamente).

En lo que compete al tratamiento quimioterápico, los protocolos más utilizados son Prednisolona/ Vinblastina, Inhibidores de la tirosin quinasa, ya sea Masivet o Palladia, y la Lomustina. Los inhibidores de la tirosin quinasa y la Lomustina hay que importarlos del exterior, por lo tanto depende de las posibilidades económicas que presente el dueño del animal. En nuestro caso clínico, los propietarios pudieron adquirir los fármacos que se le pidieron y siempre mostraron gran interés y dedicación por la calidad de vida del paciente.

9. BIBLIOGRAFÍA:

- 1) AB Science (Masivet). Resumen de las Características del Producto. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130924126624/anx_126624_es.pdf . Fecha de consulta: 11/11/2016.
- 2) Aragón, S., Bescós, P. (2011). Inmunoterapia y Tratamiento oncológico: una estrategia prometedora. *Ámbito Farmacéutico*. 30(5): 53-58.
- 3) Aupperle, A., Kehl, A., Laik, C., Loesenbeck, G., Galián, M. (2007). El diagnóstico del mastocitoma canino. *Formación continua*, p72-73. Disponible en: http://www.laboklin.de/pdf/es/publicaciones/2011-10_arspathomatocitoma.pdf . fecha de consulta: 08/11/2016.
- 4) Bergman, P. (2009). Cancer Immunotherapy. *Topics in Companion Animal Medicine*. 24(3): 130-136.
- 5) Blackwood, L., Murphy, S., Buracco, P., De Vos, J.P., De Fornel-Thibaud, P., Hirschberger, J., Kessler, M., Pastor, J., Ponce, F., Savary-Bataille, K., Argyle, D.J. (2012) European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*; 10 (3): 1-29.
- 6) Bracho, G. (2011). Oncología. *Revista del Colegio de Médicos Veterinarios del Estado Lara*. 1(1). Disponible en: <http://revistacmvl.jimdo.com/inicio/contenidoseparado/> Fecha de consulta: 08/11/16.
- 7) Brearley, M. (2010). Mast cell tumors in dogs. *North American Veterinary Community Conference*. Orlando, USA. 915-916.
- 8) Carlsten, K., London, C., Haney, S., Burnett, R., Avery, A., Thamm, D. (2012). Multicenter Prospective Trial of Hypofractionated Radiation Treatment, Toceranib, and Prednisone for Measurable Canine Mast Cell Tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 26: 135-141.
- 9) Dobson, J., Scase, T. (2007). Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 48:424-431.
- 10) Dobson, J.M., Cohen, S., Gould, S. (2004). Treatment of canine mast cell tumors with prednisolone and radiotherapy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2(3): 132-141.
- 11) Dos Santos, S., Terra, E., Torres, R., Tinucci, M., Laufer, R. (2012). Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Biologic Behavior and Its Correlation with Prognostic Indicators. *Open Journal of Veterinary Medicine*. 2: 255-261.

- 12) Ettinger, Stephen J., Feldman, Edward C. (2004). Tratado de Medicina interna veterinaria, enfermedades del perro y el gato. Madrid, Elsevier, 1991p.
- 13) Fulcher, R., Ludwig, L., Bergman, P., Newman, S., Simpson, A., Patnaik, A. (2006) Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 228(2): 210-214.
- 14) Garret, L. (2014). Canine mast cell tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. 5: 49-58.
- 15) Gieger, T., Théon, A., Werner, J., McEntee, M., Rassnick, K., DeCock, H. (2003). Biologic Behavior and Prognostic Factors for Mast Cell Tumors of the Canine Muzzle: 24 cases (1990-2001). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17(5): 687-692.
- 16) Govier, S. (2003). Principles of Treatment for Mast Cell Tumors. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 18(2): 103-106.
- 17) Hahn, K., Ogilvie, G., Rusk, T., Devauchelle, P., Leblanc, A., Legendre, A., Powers, B., Leventhal, P., Kinet, J., Palmerini, F., Dubreuil, P., Moussy, A., Hermine, O. (2008). Masitinib is Safe and Effective for the Treatment of Canine Mast Cell Tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22: 1301-1309.
- 18) Hosseini, E., Pedram, B., Bahrami, A., Jaberi, M., Javanbakht, J., Ghomi, F., Moghaddam, N., Koohestani, M. (2014). Cutaneous mast cell tumor (Mastocytoma): Cyto-histopathological and haematological investigations. *Diagnostic Pathology* 9(1): 1-5.
- 19) Howard, E., Sawa, T., Nielsen, S., Kenyon, A. (1969). Mastocytoma and Gastroduodenal Ulceration. *Veterinary Pathology*. 6: 146-158.
- 20) Kokorevica, L., Matise, I., Houtana, V. (2014). Clinical Outcome of Cutaneous Mast Cell Tumors in Dogs. *Rural Development* 1:199-204.
- 21) Kristal, O., Rassnick, K., Gliatto, J., Northrup, N., Chretien, J., Morrison-Collister, K., Cotter, S., Moore, A. (2004). Hepatotoxicity Associated with CCNU (Lomustine) Chemoterapy in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 18: 75-80.
- 22) London, C. (2008). Management of Canine Mast Cell Tumors. *Proceeding of the Southern European Veterinary Conference*. Oct.17-19, Barcelona, Spain, 9p. Disponible en:

<http://aleksabokarev.narod.ru/foreignarticle/8.pdf>. Fecha de consulta: 08/11/2016.

- 23) London, C., Malpas, P., Wood-Follis, S., Boucher, J., Rusk, A., Rosenberg, M., Henry, C., Mitchener, K., Klein, M., Hintermeister, J., Bergman, P., Couto, G., Mauldin, G., Michels, G. (2009). Multi-center, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Study of Oral Toceranib Phosphate (SU11654), a Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, for the Treatment of Dogs with Recurrent (Either local or Distant) Mast Cell Tumor Following Surgical Excision. *Clinical Cancer Research*. 15(11): 3856-3865.
- 24) London, C., Thamm, D. (2013). Mast Cell Tumors En: Page, R., Vail, D., Withrow, S. *Small Animal Clinical Oncology*. London, Elsevier p. 335-355.
- 25) Longley, J., Duffy, T., Kohn, S. (1995). The mast cell and mast cell disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 32(4): 545-561.
- 26) López, A., Spracklin, D., McConkey, S., Hanna, P. (1999) Cutaneous mucinosis and mastocytosis in a shar-pei. *The Canadian Veterinary Journal*. 40:881-883.
- 27) Machicote, G., Cobián, A., Díaz-Santiago, F. (2011). Tratamiento del mastocitoma canino con un inhibidor de la tirosin quinasa. A propósito de un caso clínico. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*. 31(1): 19-27.
- 28) Marinkovic, D., Milcic-Matic, N., Jovanovic, M., Vucicevic, I., Nestic, S., Anicic, M., Aleksickovacevic, S. (2015). Morphological features and kit receptor expression in canine cutaneous mast cell tumor and systemic mastocytosis. *Acta Veterinaria-Beograd* 65(2): 226-237.
- 29) Martínez de Merlo, E., Pérez, D., Arconada, L., Arenas, C. (2015). *Manual Práctico de Oncología en Pequeños Animales*. Madrid, Axón Comunicación, 401p.
- 30) McCaw, D., Miller, M., Ogilvie, G., Withrow, S., Brewer, W., Klein, M., Bell, F., Anderson, S. (1994). Response of Canine Mast Cell Tumors to Treatment With Oral Prednisone. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 8(6): 406-408.
- 31) Miller, D. (1995). The occurrence of mast cell tumors in Young Shar-Peis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 7: 360-363.
- 32) Misdorp, W. (2004). Mast cells and canine mast cell tumours. A review. *Veterinary Quarterly*. 26: 156-169.

- 33) Muresan, C., Bolfa, P., Catoi, C., Gal, A., Taulescu, M., Tabaran, F., Nagy, A. (2009). Clinical and Pathological aspects in 2 cases of canine mastocytoma. *Lucrari Stiintifice Medicina Veterinaria*. 42(2): 240-244.
- 34) O'Farrel, M. (2014). First cancer immunotherapy for dogs developed. *Veterinary Ireland Journal*. 4(8): 398.
- 35) Ogilvie, G.K., Moore, A.S. (2008). Tumor de células cebadas. En: Ogilvie, G.K., Moore, A.S. *Manejo del paciente canino oncológico*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Intermédica, p.813-829
- 36) Pratschke, K. (2014). Mast cell tumours in dogs. *Veterinary Ireland Journal*. 5(4): 179-184.
- 37) Preziosi, R., Sarli, G., Paltrinieri, M. (2004). Prognostic Value of Intratumoral Vessel Density in Cutaneous Mast Cell Tumours of the Dog. *Journal of Comparative Pathology*. 130(2-3): 143-151.
- 38) Radin, M., Wellman, N. (1998). *Interpretación de la Citología Canina y Felina*. Buenos Aires, Nestlé Purina PetCare Company, 43p.
- 39) Rassnick, K., Moore, A., Williams, L., London, C., Kintzer, P., Engler, S., Cotter, S. (1999). Treatment of Canine Mast Cell Tumors with CCNU (Lomustine). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 13: 601-605.
- 40) Rodríguez Aurrecochea, JC. (2008) Quimioterapia Antineoplásica en Animales Domésticos. *REDVET*. 9(2). Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n020208/020802.ppt> Fecha de consulta 09/11/2016.
- 41) Ríos, A. (2008) Mastocitoma canino y felino. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*. 28(2): 135-142.
- 42) Robot, C. What you should know about C-Kit and mast cell tumors. Disponible en: <http://vetfolio.navc.com/oncology/what-you-should-know-about-c-kit-and-mast-cell-tumors> Fecha de consulta: 09/11/2016.
- 43) Sabattini, S., Scarpa, F., Berlato, D., Bettini, G. (2015). Histologic Grading of Canine Mast Cell Tumor: is 2 Better than 3?. *Veterinary Pathology*. 52(1): 70-73.
- 44) Scase, T., Edwards, D., Miller, J., Henley, W., Smith, K., Blunden, A., Murphy, S. (2006). Canine mast cell tumors: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 20: 151-158.
- 45) Spugnini, E., Vicenzi, B., Citro, G., Dotsinsky, I., Mudrov, T., Baldi, A. (2011). Evaluation of Cisplatin as an Electrochemotherapy Agent for the

- Treatment of Incompletely Excised Mast Cell Tumors in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25: 407-411.
- 46) Takahashi, T., Kadosawa, T., Nagase, M., Mochizuki, M., Matsunaga, S., Nishimura, R., Sasaki, N. (1997). Inhibitory effects of glucocorticoids on proliferation of canine mast cell tumor. *Journal of Veterinary Medical Science*, 59: 995-1001.
- 47) Taylor, F., Gear, R., Hoather, T., Dobson, J. (2009). Chlorambucil and prednisolone chemotherapy for dogs with inoperable mast cell tumours: 21 cases. *Journal of Small Animal Practice*. 50: 284-289.
- 48) Thompson, J., Pearl, D., Yager, J., Best, S., Coomber, B., Foster, R. (2011). Canine Subcutaneous Mast Cell Tumor: Characterization and Prognostic Indices. *Veterinary Pathology*. 48(1): 156-168.
- 49) Vail, D., Withrow, S. (2008). Tumores de la piel y tejidos subcutáneos. Vail, D., Withrow, S. *Oncología Clínica de Pequeños Animales*, Multimedia Ediciones Veterinarias, p.371-379.
- 50) Webster, J., Yuzbasiyan-Gurkan, V., Miller, R., Kaneene, J., Kiupel, M. (2007). Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-Kit and its role in prognostication. *Veterinary Pathology*. 44: 298-308.
- 51) Webster, J., Yuzbasiyan-Gurkan, V., Kaneene, J., Miller, R., Resau, J., Kiupel, M. (2006). The role of c-KIT in Tumorigenesis: Evaluation in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Neoplasia*. 8(2): 104-111.
- 52) Wycislo, K., Fan, T. (2015). The Immunotherapy of Canine Osteosarcoma: A Historical and Systematic Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29: 759-769.
- 53) Zemke, D., Yamini, B., Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2002). Mutations in the Juxtamembrane Domain of c-KIT Are Associated with Higher Grade Mast Cell Tumors in Dogs. *Veterinary Pathology* 39:529-535.
- 54) Ziekman, P., Otter, W., Tan, J., Teske, E., Kirpensteijn, J., Koten, J., Jacobs, J. (2013). Intratumoral Interleukin-2 Therapy Can Induce Regression of Non-resectable Mastocytoma in Dogs. *Anticancer Research* 33: 161-166.
- 55) Zoetis. Ficha técnica Palladia. Disponible en: <https://www.zoetis.es/locale-assets/spc/palladia.pdf> . Fecha de consulta: 11/11/2016.