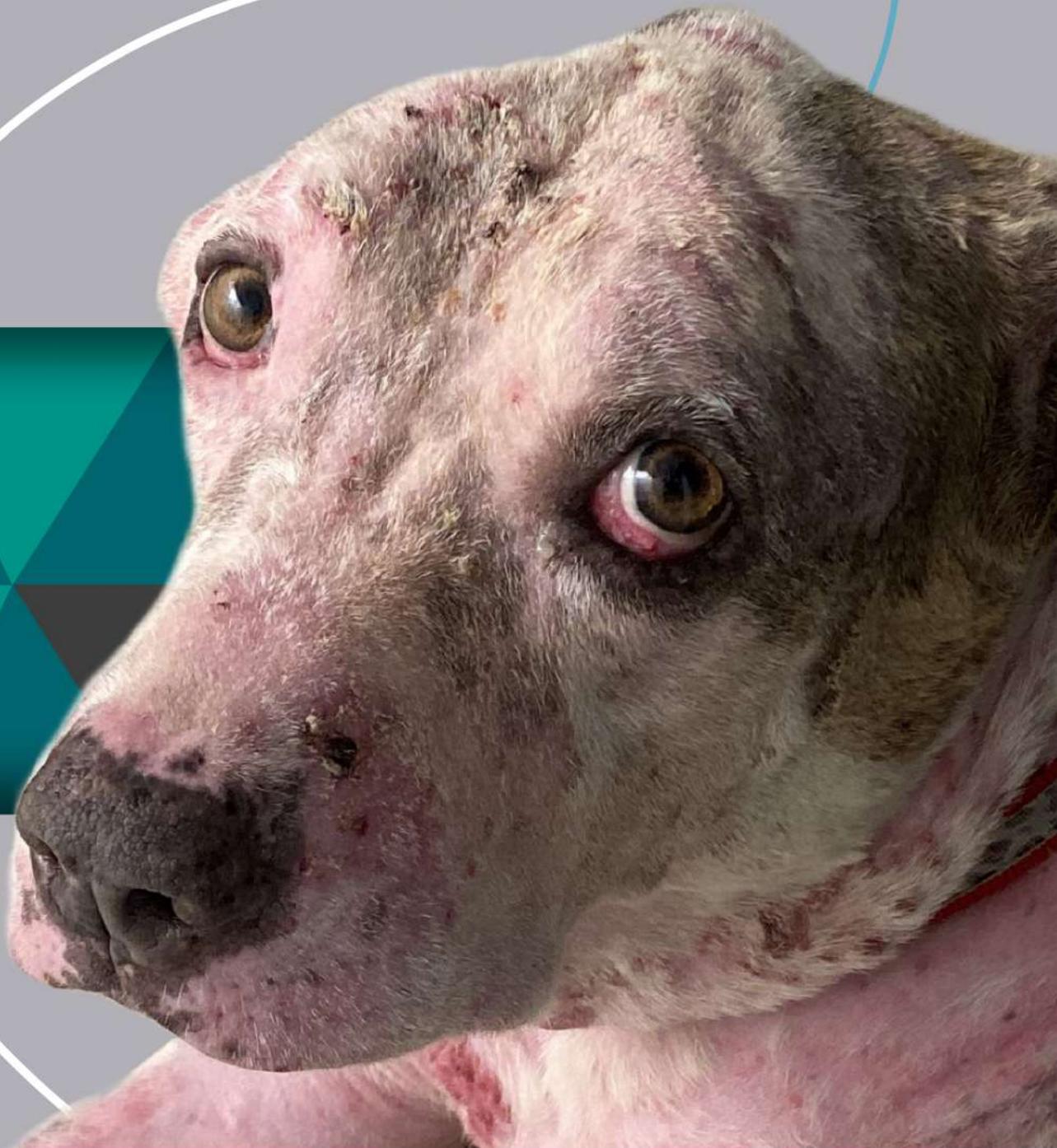




REVISTA
ACDV
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE
DERMATOLOGÍA VETERINARIA
ISSN 2665-654X

DERMATOLOGÍA VETERINARIA



Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología Veterinaria (Rev ACDV) - ISSN 2665-654X

Editora Jefe

María Soledad González D. Zoot. DMV, Esp. MSc.
Profesor Asociado. Centro Veterinario, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín. Miembro ACDV y SLDV.

Editora Asociada

Wendie Roldán V. DMV, Esp, MSc, DLACVD
Práctica privada Dermatología Veterinaria, Docente Facultad de Medicina Veterinaria Uniagraria, Bogotá. Miembro ACDV y SLDV

Comité Editorial

Laureano Rodríguez B. DMV
Práctica privada Canicentro, Bogotá. Presidente fundador ACDV, Presidente SLDV. Miembro ESVD y SBDV

Ana Milena Carmona. DMV, Esp, MSc.
Profesor de Cátedra Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Antioquia, Medellín.
Práctica privada Dermavet, Medellín. Miembro ACDV y SLDV.

Sara Carmona. DMV, MSc.
Docente Hospital Veterinario Universidad de Antioquia
Práctica privada Dermavet, Medellín. Miembro ACDV y SLDV

Comité Asesor Externo

Manon Paradis. DMV, MSc, DACVD
Profesora y Jefe del Servicio de Dermatología Veterinaria, Universidad de Montreal, Canadá.

Sandra Díaz. DMV, MSc, DACVD
Profesora Servicio de Dermatología, Ohio State University, USA

Víctor Cunha. DMV, MSc, PhD

Práctica privada Clínica A/V, Brasil. Gerente de Investigación y Desarrollo
FDA Allergenic, Brasil

Asociación Colombiana de Dermatología Veterinaria ACDV



Presidente

Viviana Cuartas. MVZ, Esp

Práctica privada Hospital Animal del Valle, Cali-Colombia.
Miembro SLDV

Presidente Fundador

Laureano Rodríguez. DMV

Práctica privada Canicentro, Bogotá-Colombia.
Presidente SLDV. Miembro ESVD y SBDV

Tabla de contenido

Editorial.....	4
Revisiones de tema	5
Prurito – abordaje terapéutico.	5
Limpieza de oídos: todo lo que tengo que saber.	9
Ichthiosis vs demodicosis.....	11
Células madre en dermatología veterinaria	17
La nutrición y la piel.	21
Dermatofitosis.....	25
Levurosis asociada a DAC.....	28
Citología de la piel ¿Cómo distingo los tumores de células redondas?	31
MASTOCITOMA: Para entender la citología hay que conocer la presentación clínica. ...	36
Identificación del mastocitoma de alto grado	43

Editorial

Apreciados lectores, colegas y asociados ACDV.

Hoy ponemos a su disposición el segundo número de La revista de la Asociación Colombiana de Dermatología Veterinaria, que ha sido impulsada gracias a la profunda convicción hacia los objetivos de nuestra asociación: "Promover el estudio, conocimiento y la divulgación de la dermatología veterinaria" además de ser uno de los más preciados legados de nuestro presidente fundador el Doctor Laureano Rodríguez Beltrán, quien ha sido y será nuestro ejemplo a seguir como padre de la dermatología veterinaria en Colombia.

Esta nueva edición es el fruto del arduo trabajo del comité académico a quienes extendo mi más sincero agradecimiento.

Nuestra revista está orientada a la formación continuada en dermatología veterinaria y su interés no se limita únicamente al especialista en dermatología, sino que se extiende a los médicos veterinarios que se inician en esta especialidad y a aquellos que diariamente deben enfrentarse a los problemas dermatológicos de sus pacientes en su práctica diaria.

La dermatología, al contrario de lo que se considera tradicionalmente, va más allá de la sola piel, se le considera como la rama de la medicina que se encarga de prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades de ésta y sus anexos, la piel es un inmenso órgano, el más grande del cuerpo y mas allá de cumplir la función de cubrir y contener todo el organismo, tiene un papel vital, nutricional, inmunológico, neurosensorial y endocrino, es por esto que presentamos en nuestra revista, temas de actualidad que puedan ser de interés para el

lector, permitiendo asimilar de forma fácil los aspectos más relevantes de la dermatología veterinaria, que tratan desde los aspectos más básicos de la especialidad, adecuados para todos los médicos, hasta aquellos que describen condiciones patológicas propias de los más experimentados dermatólogos Veterinarios.

La revista "ACDV Dermatología veterinaria" quiere ser el punto de encuentro permanente de reflexión y análisis, que aborde los temas inherentes a la especialidad, por tanto invitamos a la comunidad veterinaria a enviar sus escritos producto de la experiencia clínica e investigación, para ser tenidos en cuenta por nuestro comité editorial.

Afectuosamente,



Viviana G Cuartas C,
Presidente ACDV.

Prurito – abordaje terapéutico.

Laureano Rodríguez B. DMV

Presidente SLDV, miembro ESVD, SBDV

Presidente Fundador ACDV

Práctica privada Canicentro– Bogotá, Colombia.

Correspondencia: rodriguezblaureano@gmail.com

Definición.

Etimológicamente deriva del vocablo latino prurire, que significa picor.

El prurito o picor se define como: “La sensación cutánea que cuando es de suficiente intensidad provoca en el paciente el deseo y la necesidad irrefrenable de rascarse”.

Percepción sensitiva (sensación) desagradable que desencadena el deseo de rascarse, manifestándose con distintos grados de severidad e intensidad.

Se puede presentar en todo el tegumento o puede ser focalizado, de acuerdo a su patrón de localización o generalización y a su intensidad se le denomina: Epicrítico o Protopático.

Hoy o por hoy el picor, es entendido como una compleja interacción entre los sistemas nervioso e inmune, tratándose de una percepción fisiológica transmitida a través de la red de neuronas sensorias. Debe distinguirse entre el prurito fisiológico, no autolesionante que es normal, y el patológico, como fenómeno severo, persistente y autotraumatizante. El prurito puede ser signo primario y agudo en ciertas dermatitis, pero puede ser secundario y hacerse crónico, acompañando a diversas dermatosis.

En algunas especies animales, incluido el hombre, se consideran y se clasifican los agentes etiopatogénicos como: exógenos (ectoparásitos, agentes de contacto o fármacos); endógenos-metabólicos (diabetes mellitus, ictericia, cirrosis, nefropatía) o endógenos-neoplásicos (linfomas epiteliotrópicos, micosis fungoide, hepatoma), e inmunomediados (alergias, enfermedades auto inmunes), o relacionado con neuro-increto-inmuno-patologías.

Puede estar relacionado con alteraciones de gravedad variable, desde una xerodermia (piel seca), hasta una condición paraneoplásica, cáncer (Mastocitoma-Linfoma) no identificados. Suele

incrementar su intensidad en la noche, o en todos aquellos momentos de menor actividad cortical.

El picor o prurito es uno de los síntomas más frecuentes en Dermatología y como percepción sensitiva cutánea primaria y desagradable de intensidad variable:

moderada o severa, desencadena una respuesta motora, más o menos enérgica, que es el rascado, con cualquiera de sus cinco expresiones en el perro: macerado, frotado, mordido, lamido o rascado verdadero, siendo generalizado, localizado o difuso. En algunos pacientes se manifiesta con sacudidas de cabeza (prurito ótico).

De suma importancia es considerar, que más de una condición puede afectar al mismo paciente (potenciando el estímulo pruritígeno y ocasionando por efecto de sumatoria o aún por sinergia de potenciación, rascado de mayor intensidad, ej: Piodemodexia, Pioderma-Levurosis), para orientar adecuadamente la terapia y así, hacer más confortable la convivencia y la calidad de vida de nuestro paciente.

Los mecanismos fisiopatológicos que lo originan no están aún clara, ni totalmente identificados, existiendo diversas teorías y multiplicidad de factores y mediadores contribuyentes. Las enzimas proteolíticas son consideradas los mediadores más importantes del prurito. Estas son producto principalmente del metabolismo bacteriano, micótico, levadural. También los mediadores se producen por degranulación mastocitaria, por células epidérmicas lesionadas, leucocitos, y también por estímulos plaquetarios y endoteliales en los capilares arterio-venosos terminales. Se incluye en la actualidad, junto con las diferentes IL involucradas, a la IL – 31, como uno de los mediadores clave en el picor canino.

Debemos partir de esta premisa básica: “no siempre el prurito es sinónimo de hipersensibilidad – alergia”. Son muchas y muy variadas las causas generadoras de picor cutáneo, haciendo parte de la Signología clínica de dermatopatologías tanto primarias como secundarias.

Por ello, el abordaje diagnóstico al paciente con prurito, debe ser metódico, para la elaboración y

enlistamiento de los posibles diferenciales, seguido de un adecuado proceso de eliminación, para que después de realizar un sesudo tamizaje, podamos seleccionar solamente aquellas diagnósticos altamente compatibles con cada paciente individualmente.

Así, la identificación de la causa o causas de prurito, serán labor ordenada que permita precisar, diferenciar e identificar causas primarias y secundarias, eliminando o evitando todos los agentes y noxas que induzcan sumatoria de estímulo pruritogénico, para disminuirlo, elevar el umbral y modularlo minimizando la respuesta de rascado.

Son una miríada las causas inductoras de picor cutáneo que, como hemos referido pueden ser primarias y/o secundarias, de origen genético o adquirido, nutricional, parasitario (internos y externos), Infeccioso de causa diversa (bacteriana, levadural, parasitaria o micótica), neoplásicas, inmunológicas y por hipersensibilidad o alergia.

Se emplearán entonces, secuencial y ordenadamente los recursos terapéuticos que permitan eliminar causas, retirar gatillos detonantes, conduciendo al paciente a expresar tan solo, lo que se ha denominado “prurito limpio”, que siempre será la situación que ofrece el panorama pronóstico más favorable para su manejo.

Bien diferente será, el abordaje diagnóstico y terapéutico frente al paciente con prurito agudo o crónico. Dentro de las causas más frecuentes del prurito agudo se encuentran: La verdadera Sarna canina-Scabiosis, la dermatitis Malasseziana, los piodermas, la Cheyletiellosis, la pediculosis, los desórdenes de la queratinización primarios (xerodermias) y las hipersensibilidades, dentro de ellas la Dermatitis alérgica a la picadura de la pulga – DAP, ocupando el primer lugar dentro de las hipersensibilidades.

Debemos evocar y tener muy presente que en medicina, muy pocos signos clínicos constituyen manifestación característica (patognomónica), de una enfermedad o alteración orgánica, pero sí constituye casi una norma en nuestro país y en los países del trópico, que, cuatro de cada cinco perros

afectados por dermatitis atópica, son a la vez perros alérgicos a la picadura de pulga, condición ésta, más frecuente de lo que imaginan y piensan tanto los propietarios, como algunos médicos veterinarios, renuentes a aceptar tal realidad, por el hecho de observar muy pocas veces estos ectoparásitos sobre la superficie cutánea de los perros afectados por DAP o DAPP. (Diferencia diametral existe entre el paciente pulcoso, con el paciente DAP positivo). Recordemos que, en medicina: “ausencia de la evidencia, no constituye evidencia de la ausencia”. La experticia dermatológica del autor, le permite asegurar que, muchos pacientes “Atópicos con prurito subumbral, son gatillados con frecuencia por picadura de pulgas y/o por imbalance nutricional de causa diversa”. Lo anteriormente enunciado, posibilita concluir que el aporte adecuado de nutrientes y el control estratégico y permanente (conociendo el ciclo vital) de este molesto ectoparásito, siempre serán medidas terapéuticas positivas y benéficas para todos los perros que manifiestan picor cutáneo, pues cuando no desaparece totalmente su prurito, estarán eliminadas o controladas, dos de las principales causas asociadas, de sinergia en la intensidad del picor, del trauma autoinfligido y además detonantes de la mayoría de las complicaciones dermatológicas secundarias que afectan a los perros. Por todo lo anterior, es imperioso considerar integralmente las posibles causas generadoras de picor, para confirmarlas o descartarlas en forma secuencial y ordenada, a fin de poder dar un manejo óptimo al paciente pruriginoso, ya que dicho signo afecta cuando menos, al 50% de los pacientes con alteración tegumentaria.

Las más recientes investigaciones sobre la biopatogenia de la enfermedad alérgica tegumentaria, evidencia alteraciones en estructura y función de la barrera cutánea, ya sean consecuencia de factores ambientales, errores innatos del metabolismo o enfermedades adquiridas. Se acepta en forma amplia el concepto de que una barrera defectuosa no es simplemente consecuencia secundaria, sino más bien, el predisponente que conduce a inflamación en los

desórdenes de la cornificación. Por tanto, la comprensión de las bases moleculares de la perturbación de la barreracutánea, conduce a la implementación de adecuadas opciones terapéuticas dirigidas a mejorarla, anatómica y funcionalmente, para mantener y/o restituir la calidad de la piel. La homeostasis de la piel se altera en una miríada de dermatopatías, por no decir en todas, dando lugar a hiperproliferación epidérmica y aberrante diferenciación.

Los lípidos del estrato córneo (EC), están compuestos principalmente por ácidos grasos libres, colesterol y ceramidas. La síntesis de ceramidas se efectúa en el estrato basal. Estas son convertidas en glucosilceramidas y esfingomielinas que luego son agrupadas en los cuerpos lamelares. Estos migran a las células del estrato granuloso y liberan su contenido en los espacios intercelulares.

Los lípidos excretados se organizan en bicapas lipídicas. Los niveles de ceramidas en el estrato córneo son regulados mediante un balance entre enzimas sintéticas y ceramidasa. (Ohnishi et al, 1999). Una reducción en la cantidad de ceramidas totales y algunas subclases de ceramidas libres y ligadas a proteínas en pacientes caninos hipersensibles con estrato córneo no lesionado, está asociada a un incremento en las pérdidas de agua transepidermica. (Popa et al, 2011).

La proteína que há sido más discutida en los últimos años en la patogenesis de la dermatitis atópica – DA., es la Filagrina. (Marsella et al, 2011). Por ser responsable de agregar la queratina y otras proteínas a las capas más superficiales de la epidermis, para la formación del estrato córneo. El proceso de conversión de profilagrina en filagrina es el que mantiene la integridad de la epidermis (Santoro et al, 2010).

Estudios acerca de la eficacia clínica de lípidos cutáneos complejos, empleados tópicamente en el tratamiento de la atopía, tienden a mostrar cambios significativos, en el estrato córneo, después de 3 semanas de aplicación local de una emulsión con ceramidas, ácidos grasos libres y colesterol (Popa, 2012).

Champúes con esfingosina, antisépticos, ácidos grasos y azúcares complejos, han sido empleados en perros con dermatopatía alérgica, mostrando disminución en el grado de prurito y en el índice de severidad y extensión de la dermatitis (CADESI) (Bourdeau et al, 2007). Otro estudio con productos tópicos con base en aceites esenciales de plantas y ácidos grasos no saturados (spot-on y spray) obtuvo similares resultados con reducción evidente del nivel de prurito (CADESI), pero sin evidencia alguna de mejoría en los valores de pérdida de agua transepidermica TEWL (Tretter et al, 2011).

Recientes recomendaciones terapéuticas - 2015, publicadas por el ICADA (International Committee on Allergic Diseases of Animals), refiere posibles beneficios de los AGE en los casos crónicos. El suministro oral de ácidos grasos esenciales, especialmente Omega 6, como suplemento o incluidos en la dietas balanceadas, pueden influir positivamente los lípidos de superficie, mejorando el brillo y calidad de la capa, además de reducir los signos clínicos, pero no, como monoterapia.

La prescripción de terapia multimodal con: champúes emolientes, suplementos de los AGEs, bloqueadores H1 de primera generación, permiten disminuir las dosis y la frecuencia de los glucocorticoides orales, de la ciclosporina y de oclacitinib, para mantener la remisión de los signos clínicos en el paciente crónico. (Olivry et al, 2015).

Referencias.

1. Beco, L., Fontaine, J.(2000). Corneometry and transepidermal water loss measurements in the canine species: validation of these techniques. *Annales de Médecine Vétérinaire*. 144: 329–333.
2. Blichmann, C., Serup, J. (1988) Assessment of skin moisture. Measurement of electrical conductance, capacitance and transepidermal water loss. *Acta Dermatologica*. 68: 284–290.
3. Bourdeau, P., Bruet, V., Gremillet, C. (2007). Evaluation of phytosphingosine-containing shampoo and microemulsion spray in the clinical control of allergic dermatoses in dogs:

- preliminary results of a multicentre study (abstract). *Veterinary Dermatology* 18: 177–178.
4. Lau-Gillard, P., Hill, P., Chesney, C., et al. (2010). Evaluation of a hand-held evaporimeter (VapoMeter) for the measurement of transepidermal water loss in healthy dogs. *Veterinary Dermatology*. 21:136–145.
 5. MacDonald, J. (2006). Allergen specific immunotherapy for atopy. In: *Proceedings of the North American Veterinary Conference*. January 7-11, 2006. Florida, United States. 20: 396-398.
 6. Marsella, R., Olivry, T., Carlotti, D. (2011). Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 22: 239-48.
 7. Ohnishi, Y., Okino, N., Ito, M., et al. (1999). Ceramidase activity in bacterial skin flora as a possible cause of ceramide deficiency in atopic dermatitis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 6: 101–4.
 8. Olivry, T. (2011). Is the skin barrier abnormal in dogs with atopic dermatitis?. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 144: 11-16.
 9. Olivry, T., DeBoer, D., Favrot, C., et al. (2015). Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *Veterinary Research* 11(1):210. DOI 10.1186/s12917-015-0514.
 10. Popa, I., Remoue, N., Osta, B., et al. (2012). The lipid alterations in the stratum corneum of dogs with atopic dermatitis are alleviated by topical application of a sphingolipid-containing emulsion. *Clinical and Experimental Dermatology*. 37(6): 665–671.
 11. Santoro, D., Marsella, R., Bunick, D., et al. (2010). Expression and distribution of canine filaggrin in the skin of healthy and atopic beagles (abstract). *Veterinary Dermatology*. 21: 323.
 12. Tretter, S., Mueller, R.S. (2011). The influence of topical unsaturated fatty acids and essential oils on normal and atopic dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 47: 236–240.

Limpieza de oídos: todo lo que tengo que saber.

Alberto Martín Cordero, DVM

VETDERM: Dermatología Veterinaria Especializada.

México

Correspondencia: vetderm25@gmail.com

El "Flushing" o limpieza del conducto auditivo externo deberá ser parte fundamental de la terapéutica en problemas de otitis en perros y gatos. El conducto auditivo presenta un mecanismo de drenaje natural por medio de un proceso denominado Migración Epitelial. Esta migración epitelial se lleva a cabo desde la membrana timpánica hasta el exterior del conducto auditivo. Este mecanismo es interrumpido por traumatismo directo al canal auditivo, inflamación, irritación, así como por trastornos de la queratinización o neoplasias principalmente; iniciando el proceso de Otitis externa.

Es de gran importancia liberar de acumulo ceruminosos al conducto auditivo a fin de lograr los siguientes objetivos:

- Llevar a cabo una visualización adecuada de la membrana timpánica, a fin de evaluar su integridad y características funcionales.
- Observar el conducto en busca de pólipos o neoplasias que pudieran estar enmascaradas bajo acumulo de debris y cerumen.
- Potenciar los efectos de la antibioterapia tópica, ayudando a la penetración de los medicamentos mediante la eliminación de detritus presentes en problemas de otitis.
- Eliminar todo el acumulo de secreciones y acumulo de cerumen con bacterias y levaduras, desde el oído externo hasta el oído medio.

Debido a que el examen otoscópico funge con un papel en demasía importante, por tanto deberá ser nuestro primer paso en la evaluación del paciente con otitis.

En la mayoría de los casos de otitis en especial aquellos donde exista una sobreproducción de cerumen por la activación de las glándulas ceruminosas y sebáceas del conducto auditivo externo, es necesario que llevemos a cabo la

eliminación del contenido ceruminoso. Previo a esto deberemos tomar una muestra de cerumen para llevar a cabo una evaluación citológica de los microorganismos involucrados en la otitis a tratar. Posteriormente si la visualización del conducto auditivo se encuentra comprometida, se hace necesario la realización de un "flushing" o limpieza del conducto auditivo; para esto, se deberá realizar mediante anestesia general del paciente.

Procedimiento.

La anestesia preferida para estas situaciones por el autor es la anestesia inhalada con Isoflurano o Sevoflurano, ya que esta anestesia fija nos permite eliminar algunos movimientos presentes en los anestésicos disociativos, ya que a fin de llevar a cabo la limpieza sin que existan sacudimientos de cabeza durante el procedimiento, es necesario llevar al paciente a un plano profundo de anestesia con los disociativos como sería Tiletamina Zolazepam.

Una vez anestesiado el paciente se procede a colocar un poco de solución limpiadora en el conducto auditivo, aplicando un ligero masaje externo al oído, y dejar reposar la solución limpiadora durante 5 a 10 minutos; esto facilita el desprendimiento de la debris y cerumen unido al epitelio del conducto auditivo. Mediante la utilización de una perilla, extraer el exceso de líquido del conducto auditivo y evaluar otoscópicamente.

Algunos otoscopios comerciales cuentan con un canal por medio del cual se pueden introducir piezas de trabajo, este tipo de otoscopios permitirá una mejor realización de la limpieza. Se requiere una sonda urinaria de polipropileno acortada de menos aprox. 1 mm de diámetro, teniendo cuidado que la punta de la sonda no presente una punta aguda.

Dos recipientes se ponen a nuestro alcance, uno con solución salina fisiológica al 0.9% y otro vacío. Por medio de una jeringa unida a la sonda urinaria se toma aproximadamente 1ml de sol. salina y se eyecta hacia el conducto auditivo introduciendo la zona a través del cono del otoscopio; posteriormente se absorbe con la jeringa la misma

cantidad que se vertió dentro del oído, y se desecha en el recipiente vacío.

Se repite cuantas veces sea necesario el procedimiento hasta que logremos la visualización del canal auditivo y de la membrana timpánica. Para los “trozos” de exudado demasiado grandes para ser disueltos o para pasar a través de la sonda urinaria, se hace necesario la utilización de “ear loops” estas piezas específicas nos ayudaran a remover el exceso de debris o cuerpos extraños presentes en el conducto auditivo.

Existen sistemas de irrigación más sofisticados que emplean una vía de irrigación y otra de succión en los cuales se puede regular tanto la presión de eyección de la solución como la fuerza de succión. Estos facilitan de sobremanera el trabajo ya que mediante el uso de dos botones nos permite controlar tanto la succión como la eyección de la solución depositando el material colectado en unos contenedores. Existen diferentes formas de “ear loops” pero todos deben presentar una punta roma para evitar comprometer la integridad del conducto auditivo, y evitar una otitis iatrogénica. Una vez que todo el exceso de material ceruminoso se ha eliminado, podremos visualizar y evaluar las paredes del conducto auditivo y la integridad de la membrana timpánica.

Ruptura de la membrana timpanica.

Si existen signos de ruptura o perforación de la membrana timpánica, se debe sospechar de una otitis media, para lo cual es necesaria la evaluación radiográfica de las bullas timpánicas y de los conductos auditivos. El lavado del oído medio se deberá realizar vigorosamente. Pueden presentarse sangrados debido a que el epitelio del oído medio es similar al epitelio de vías aéreas superiores y por tanto presenta un alto índice de fragilidad capilar.

Si es posible se deberá introducir la sonda dentro de la bulla timpánica y realizar un flushing agresivo.

Dentro de la bulla timpánica se producen una secreción mucosa que deberá ser removida en su totalidad mediante flushing. Se puede combinar la solución salina estéril con un poco de povidona

yodada la cual no causa ototoxicidad para el oído interno. (La clorhexidina es un agente potencialmente ototoxico por lo que deberá evitarse su uso).

La membrana timpánica tiene una buena capacidad regenerativa siempre y cuando se respeten los siguientes puntos:

- Una buena limpieza del conducto auditivo externo y medio.
- Que exista la mayor parte del las estructuras que lo componen entre ello es hueso “malleus” el cual proporciona soporte a la membrana timpánica.
- Que no exista calcificación del conducto auditivo.
- Tratar la causa primaria de Otitis.

Puntos clave a considerar.

1. Durante el procedimiento de limpieza se deberá cubrir los ojos del paciente puesto que las soluciones de limpieza podrían caer sobre la cornea y generar ulceraciones.

2. Si se utilizan anestésicos fijos se deberá intubar al paciente puesto que si existe ruptura de la membrana timpánica podría presentarse el paso de líquido hacia la laringe por medio de los conductos de Eustaquio.

3. Cuando existe ruptura de la membrana timpánica debido al plexo nervioso que pasa por el oído medio puede existir la posibilidad de causar Síndrome de Horner al momento de realizar la limpieza, es mas común en gatos, y la remisión se presenta a los pocos días.

Icthiosis vs demodicosis

María S. González-Domínguez^{1 2}. Zoot, MV, MSc.

¹Grupo de investigación INCA-CES,

²Centro de Veterinaria y Zootecnia. Universidad CES. Envigado, Colombia.

Medellín, Antioquia, Colombia.

Correspondencia: mgonzalez@ces.edu.co

Resumen

En la dermatología en medicina veterinaria existen enfermedades que podrían confundirse por los signos clínicos similares que presentan o por similitud en las manifestaciones de las lesiones en el dermatograma. Nuestra función consiste en identificar, diagnosticar y tratar de forma apropiada dichas enfermedades; es por esto que, es importante conocer cada enfermedad a cabalidad, sus signos, diagnósticos diferenciales y características más importantes.

Demodicosis

Enfermedad parasitaria, inflamatoria; esta se caracteriza por que se aumentan de forma muy importante los ácaros de la sarna demodéctica y estos se aumentan por trastornos de origen genético o inmunológico (Figura 1).

Causa y patogénesis

Parásitos

Los parásitos relacionados con la enfermedad en los perros son el *D. canis*, *D. injai*, y *D. cornei*; en gatos el *D. gatoi*, *D. cati* y *Demodex sp* (sin denominación aún). Los parásitos habitan en los folículos pilosos y en algunas ocasiones están presentes en las glándulas sebáceas. Los *Demodex* se alimentan de detritus epidérmicos, sebo y células.

El ciclo del *Demodex* presenta cuatro etapas de vida identificables al microscopio: 1) huevos fusiformes, que maduran a 2) larvas de seis patas, que pasan luego a 3) ninfas de ocho patas y finalmente a 4) adultos de ocho patas. Su tamaño y forma varía dependiendo de la especie que esté afectando al paciente.

Trasmisión

El *D. canis* es un residente normal de la piel de los perros y suele además estar presente en el canal auditivo externo del perro. La transmisión se da por contacto directo en los primeros días pos nacimiento mientras la madre amamanta los cachorros - se puede demostrar su presencia en los cachorros 16 horas pos nacimiento. También se han observado ácaros en la boca de los cachorritos, lo que aumenta la importancia de la transmisión directa durante el amamantamiento. La transmisión se puede presentar en perros sanos a partir de perros infestados, pero esta suele mostrar lesiones leves que resuelven solas de manera espontánea.

Tipos de demodicosis

En general se han identificado dos tipos de demodicosis: localizada y generalizada; lo que las hace diferentes en forma y pronóstico de la enfermedad; la localizada son pequeñas áreas delimitadas alopécicas no pruriginosas, levemente descamativas y con eritema; generalmente en la cara y las patas delanteras, esta presentación comúnmente es benigna y se resuelve de manera espontánea en la mayoría de los casos. Aquellos que presentan la demodex localizada en los conductos auditivos, presentan otitis ceruminosa que es pruriginosa y en general se necesita tratamiento. La generalizada cubre grandes extensiones del cuerpo que suele iniciar en zonas particulares del cuerpo. Si el paciente presenta múltiples lesiones localizadas en una región del cuerpo se denomina como generalizada – seis lesiones o menos, se considera localizada y doce o más lesiones se considera como generalizada.

Los signos de la enfermedad pueden manifestarse desde los tres meses de edad, y puede agravarse si no resuelven de forma espontánea hasta generalizarse y el perro la puede sufrir en la edad adulta. Los pacientes en que la primera manifestación es después de los 4 años si se considera una verdadera demodicosis de edad adulta; la cual es rara y suele ser muy grave y está en ocasiones asociada a hipotiroidismo, hiperadrenocortisismo, leishmaniasis, neoplasias,

tratamientos inmunosupresores o enfermedades autoinmunes; algo particular es que en el 50% de los casos de los pacientes con sarna demodéctica adulta no se diagnostica la causa subyacente de la enfermedad. La pododermatitis demodéctica se limita a las patas, pero en pacientes con sarna generalizada suele también haber pododermatitis – podrían curarse las lesiones del cuerpo, pero no así las patas.

Razas

Las razas comúnmente asociadas a la enfermedad son Bullterrier, Sharpei, Staffordshire Terrier Americano; West Highland White Terrier, Scottish Terrier, Bulldog Inglés, Boston Terrier, Gran Danés, Airlade Terrier y Afgano; se sabe que los perros mestizos han aumentado su incidencia al igual que en otras razas puras como el Shith Tzu.

Características clínicas

Forma localizada.

La piel presenta una pequeña área alopecica, con leve eritema y descamación de color plateado. Puede haber un poco de prurito; presente en cara – zona periocular; también en patas delanteras, algunos parches en el tronco y patas traseras o también otitis ceruminosa bilateral. Aparece a corta edad y se cura espontáneamente, una vez la inmunidad actúa se observa crecimiento de pelo en los 30 días posteriores, las lesiones desaparecen y aparecen hasta que el paciente es completamente inmuno-competente y resuelve de forma definitiva la enfermedad.

Forma generalizada.

Es una enfermedad grave que puede en ocasiones ser fatal, suele comenzar con múltiples zonas afectadas en cara, tronco y patas, estas se van ampliando hasta formar grandes parches, puede haber hiperqueratosis, tapones foliculares hiperqueratósicos, inflamación y seborrea; se produce además foliculitis, adenopatía periférica; si las lesiones se complican hay piodermia secundaria, edema, costras gruesas, foliculitis profunda y exudados. Esto se vuelve crónico agravando aún

más la presencia de costras, inflamación y puede haber otras bacterias diferentes al Staphylococcus pseudintemedius como Pseudomona aeruginosa que complican el cuadro piógeno y que lo vuelven resistente a los tratamientos antibacterianos. Los pacientes afectados por *D. injai* presentan seborrea grasa en cara y línea superior del cuerpo, se pierde poco pelo y las infecciones secundarias son raras, en pacientes afectados en cara puede haber prurito.

Pododermatitis.

En la pododermatitis puede haber afección solo de las patas sin signos generales, hay susceptibilidad a infecciones secundarias y puede ser refractaria a los tratamientos comunes usados contra la sarna, se presenta edema y dolor que se agravan con el peso de los pacientes como el Gran Danés, Terranova, San Bernardo y Ovejero Inglés.

Diagnóstico

El diagnóstico puede hacerse por raspados y tricograma; en pacientes con afecciones graves se debe hacer el raspado en zonas un poco más sanas. Los resultados del hemograma suelen tener anemia, leucocitosis, hiperglobulinemia y los resultados de hormona tiroidea suelen ser bajos por la enfermedad demodéctica. En pacientes con demodicosis adulta se deben realizar multiplicidad de exámenes para encontrar la causa subyacente de enfermedad primaria. Normalmente no se usa biopsia para el diagnóstico, pero en algunos pacientes se requiere y se observa folículos con ácaros, detritus queratínicos, inflamación que se puede diagnosticar de acuerdo a su gravedad en: foliculitis mural de interfase, dermatitis nodular y foliculitis y furunculosis supurativas.

Diagnósticos diferenciales

Piodermia generalizada, abrasiones, acné del mentón, celulitis juvenil, impétigo canino, complejo pénfigo, lupus eritematoso y lesiones faciales de dermatomiositis.

Tratamiento

En los pacientes que lo requieren el tratamiento está enfocado en lo siguiente: en las hembras enteras se requiere esterilización; en los pacientes machos y hembras se necesita de otras medidas como control de seborrea (shampoo y otros productos tópicos) e infecciones secundarias (antibióticos), mejorar la nutrición del paciente es determinante y el uso de acaricidas tópicos y orales es lo más común y se usan hasta 30 – 45 días después de encontrar raspados negativos (6 a 8 sitios muestreados).

Uno de los productos usados tópicos es el amitraz (usar las diluciones apropiadas para evitar efectos tóxicos). Vía oral se usa la ivermectina 300 ug/kg a diario hasta 30 - 45 días después de encontrar raspados negativos, también se usa moxidectina 0,2 a 0,4 mg/kg/día, doramectina 0,6 mg/kg/cada semana. También se han usado productos tópicos con milbemicina y su eficacia es mejor aplicados de forma semanal. Casi todos los tratamientos presentan recaídas entre un 10 a 45%, que probablemente se deban a un tratamiento insuficiente. En la actualidad se ha encontrado respuesta a la sarna demodéctica con el tratamiento de pulgas y garrapatas oral – fluralaner y afloxolaner, pero se requieren más estudios para determinar eficacia del tratamiento.

Ictiosis:

Denominada enfermedad de escamas de pescado, es una enfermedad congénita, reportada en perros y gatos, caracterizada por la formación de hiperqueratosis en todas las superficies cutáneas. En los humanos existen diversas formas de clasificar esta enfermedad, aún no se ha adaptado ningún sistema de clasificación en los animales y en general se usa el esquema de ictiosis epidermolítica y no epidermolítica (Figura 2).



Figura 1. Obsérvese la diversidad de razas y la variedad de signos en cara y cuerpo relacionados con alopecia, eritema, costras y supuración. Fotos: María Soledad González

Razas.

En perros las razas más afectadas son: Parson terrier, West Highland White terrier (Westy), Golden Retriever, terrier de Nortfolk, Cavalier King Charles, bulldog americano, y otra variedad de perros.

Patogénesis.

Al parecer, existe un gen autosómico recesivo como causante de la afección. En los pacientes se observa un recambio epidérmico muy acelerado de cerca de 3,6 días. Se han encontrado diversidad de cambios ultraestructurales y genómicos como: demora en la degradación de corneosomas en la epidermis, mutación del gen codificante Q10, mutación del gen de la transglutaminasa 1 (TGM1) e hiperproliferación epidérmica – en perros; en gatos se han encontrado gránulos de queratohialina en el espacio intercelular y tonofilamentos anormales en la capa córnea.

Clínica.

La presentación varía de acuerdo a la raza e incluso entre individuos de la misma raza, se afectan machos y hembras. Los Golden Retriever tienen manifestaciones tempranas de la enfermedad asociadas a hiperpigmentación y aspereza de la piel (desde los 3 meses de edad); los Westy y los York Shire pueden nacer con la piel negra que se agrieta

y poco después se puede caer. Los animales afectados tienen una anomalía epidérmica que se manifiesta con presencia de escamas con características de tamaño, color y adherencia variadas. Estas escamas suelen ser más adherentes en zonas con poco pelo; las escamas en las zonas con pelo se ven por los tallos capilares, se acumulan grandes cantidades de desechos escamosos y se percibe un olor seboreico muy intenso. En las áreas de flexión y de pliegues cutáneos se observan parches secos y eritematosos con importante cantidad de escamas. La trufa y las almohadillas se engrosan en la capa córnea, acumulándose queratina dura que puede extenderse y formar proyecciones similares a alas. Algunos pacientes pueden tener garras deformes y blandas. En algunas ocasiones puede haber otitis ceruminosa, eritrodermia grave o pérdida de pelo. Los Nortfolk presentan otras manifestaciones clínicas como: piel escamosa y pigmentada, con ampollas y erosiones. Los Cavalier presentan un manto duro, rizado; con pocas escamas, avanzando en gravedad con la edad; las garras son anormales. Pueden tener queratoconjuntivitis seca. En los gatos rara vez se diagnostica esta enfermedad, observando un defecto en la cornificación desde el nacimiento, se ha observado ectopión y eclavium.

Diagnóstico.

Si es un cachorro el diagnóstico se establece de inmediato, si es adulto es necesario descartar cualquier trastorno de la queratinización (disqueratosis), se debe hacer biopsia para confirmarlo y se puede observar de forma más característica una hiperqueratosis ortoqueratósica compacta marcada y queratosis ortoqueratósica folicular, con hipergranulosis marcada y múltiples figuras mitóticas. Existen en el mercado pruebas genéticas que permiten identificar los individuos afectados y a los portadores.

Tratamiento.

Se debe aclarar que es una enfermedad incurable y crónica; los cambios de la piel avanzan con la edad y muchos pacientes son sometidos a eutanasia

jóvenes. Los pacientes levemente afectados se controlan con baños y peinado, como tienen disqueratosis suelen ser proclives a sufrir de infecciones secundarias por bacterias y por *Malassezia*, las cuales deben tratarse de inmediato. Los enjuagues emolientes ayudan a estos perros, mantener el manto corto, no deben hacerse baños con sulfuro de selenio o peróxido de benzoilo, se deben humectar con cremas con ácido láctico y propilenglicol. El Ácido retinoico durante 6 meses o más ayuda al tratamiento (isotretinoína 1-2 mg/kg/12h o el Etreinato 2,5 mg/kg/24h).(1-5)

Caso clínico:

Paciente canino, de raza pug, adulta, hembra esterilizada, con plan vacunal y desparasitación al día. Los propietarios lo llevan a consulta porque presentaba intenso prurito, lesiones en cara, patas pecho y abdomen, de tipo hiperpigmentado, con costras abundantes, secreción serosanguinolenta en las lesiones de la cara, edema y eritema. La propietaria reporta que en otro país fue al veterinario y le diagnosticaron Ictiosis cutánea. Al preguntarle cómo se hizo el diagnóstico, la propietaria indica que se realizó solo por las manifestaciones clínicas de la enfermedad y que no se realizó ningún otro examen de piel o de sangre confirmatorio de la enfermedad, además, de no haber instaurado ningún tratamiento ya que según el veterinario tratante no existe cura para esta enfermedad.

A la valoración clínica se encuentran constantes normales, con leve hipertermia y linfonodos retrofaríngeos levemente inflamados y reactivos a la palpación (Figura 3). Por lo tanto, se toman muestras para citología, raspado de ácaros y un perfil sanguíneo para hemograma, ALT, FA, BUN, Creatinina. El perfil sanguíneo no muestra ningún tipo de alteración, la citología de piel indica presencia de cocos intra y extracelulares en cantidad abundante, *Malassezia* en cantidad abundante, células epiteliales en cantidad abundante, PMN en cantidad media y el raspado de

piel indica *Demodex canis* en cantidad abundante en todas las formas – huevos, larvas, ninfas y adultos.



Figura 2. Obsérvese la cantidad de descamación y tapones foliculares, costras en abundancia. Fotos: cortesía Dr Tonelli – Argentina.



Figura 3. Obsérvese la pigmentación, descamación, edema de la cara, alopecia en las zonas afectadas. Fotos: María Soledad González

Enfoque de tratamiento

Al paciente se le inicia terapia tópica basada en baños cada 3 días con shampoo de peróxido de benzoilo, antibioterapia con cefalexina a dosis de 25

mg/kg/12h por 21 días inicialmente, además se estableció terapia con ivermectina oral a dosis de 400 μ g/kg/día y ácidos grasos omega 3 y 6, además de vitamina A, E y D y Zinc (nutracéuticos). Después de un mes de tratamiento los signos clínicos mejoraron en un 70% y el raspado de control para ácaros muestra aún ácaros vivos en todas las formas de vida, por lo que se decide continuar con el tratamiento para ácaros. La infección bacteriana y por *Malassezia* ya no está presente, por lo que se decide terminar con el antibiótico y se continua con los ácidos grasos y los nutracéuticos (Figura 4 y Figura 5).



Figura 4. Nótese la mejoría clínica, sin descamación y alopecia 45 días de iniciado el tratamiento (Fotos: María Soledad González)



Figura 5. Nótese la mejoría clínica, sin descamación y alopecia 60 días de iniciado el tratamiento. Fotos: Juliana Estrada (propietaria)

La conclusión de este caso es que la ictiosis se diagnosticó en la primera consulta con criterios

clínicos pero no se corroboró con exámenes de laboratorio. Al llegar a nuestra consulta, se practicaron los exámenes apropiados para el caso, lo cual permitió hacer un diagnóstico para enfoque terapéutico apropiado con una respuesta exitosa al tratamiento.

Referencias

1. Miller WH. Muller & Kirk's small animal dermatology. 7th ed. St. Louis, Mo: Elsevier; 2013. 938 p.
2. Mecklenburg L, Linek M, Tobin DJ. Pérdida de pelo en los animales domésticos. Buenos Aires: Inter-Médica; 2011.
3. Mauldin EA. Canine ichthyosis and related disorders of cornification. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2013;43(1):89-97.
4. Gross TL, Gross TL, editores. Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis. 2nd ed. Ames, Iowa: Blackwell Science; 2005. 932 p.
5. Ferrer L, Ravera I, Silbermayr K. Immunology and pathogenesis of canine demodicosis. Vet Dermatol. octubre de 2014;25(5):427-e65.

Células madre en dermatología veterinaria

Wendie Roldán Villalobos - DMV, Esp, MSc.
Miembro ACDV, SLDV. Docente Uniagraria, Bogotá –
Colombia

Correspondencia: wendyrol21@gmail.com

La importancia clínica que han alcanzado las patologías inmunomediadas en dermatología veterinaria, ha hecho necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, más eficaces y con amplios márgenes de seguridad. Los tratamientos con diferentes inmunomoduladores han constituido la principal herramienta clínica a corto y mediano plazo para este tipo de afecciones. Sin embargo, las alternativas actuales se basan en la utilización de un número limitado de fármacos, que van principalmente desde los clásicos corticoides, pasando por las ciclosporinas, hasta moléculas más modernas como los inhibidores de las Jak (oclitinib). En todos ellos se han descrito efectos iatrogénicos por su empleo a largo plazo (Villatoro et al, 2017).

Las células madre representan entonces, una opción interesante para este tipo de patologías. En cuanto a generalidades, se puede decir que una célula troncal o madre, es un tipo de célula indiferenciada que, independiente de su origen, posee dos características:

Capacidad de auto-renovación: origina células hijas o clones de características idénticas a su progenitora, lo que le confiere la capacidad de perpetuarse. Esto permite que un número limitado de células madre de un tejido u órgano se mantenga indiferenciado por largo tiempo, actuando como reservorio ante determinadas necesidades fisiológicas o patológicas.

Potencialidad o capacidad de continuar la vía de diferenciación para la que está programada: produce células de uno o más tejidos maduros y plenamente diferenciados, que son encargadas de reparar/reponer el estado homeostático del tejido u órgano donde se ubican (Villatoro et al, 2017).

En función de su potencialidad, es decir, su capacidad de diferenciación en otros linajes celulares, las células madre se dividen en:

Totipotenciales, donde una célula única tiene la habilidad de dividirse y producir todas las células diferenciadas en un organismo, incluyendo tejidos extraembrionarios.

Pluripotenciales, que se refiere a las células que tienen el potencial de diferenciarse en cualquiera de las tres capas germinales: endodermo (tracto gastrointestinal, pulmones), mesodermo (músculo, hueso, sangre, urogenital) y ectodermo (tejidos epidermales, sistema nervioso).

Multipotenciales, que son las células que retienen la capacidad de diferenciarse en una variedad de fenotipos celulares, derivados de una de las capas germinales (Alderman et al, 2011).

Además, dependiendo de su origen, pueden clasificarse en:

Embrionarias o prenatales, las cuales tienen la capacidad de transformarse en cualquier tipo de tejido. Inicialmente son totipotentes, cuando el óvulo es fertilizado, y luego de varias divisiones pasan a ser pluripotentes (Rios et al, 2007).

Adultas o postnatales, las cuales mantienen sus habilidades regenerativas o reparadoras como células indiferenciadas y se encargan de la homeostasis en todos los tejidos.

Estas células multipotentes son activadas localmente para proliferar y diferenciarse en algunos o en todos los tipos de células especializadas, cuando son requeridas para mantenimiento o reparación, incluyendo músculo, hueso, cartílago, ligamento, tendón y tejido adiposo (Obaid et al, 2010). Las células madre adultas se encuentran en todos los tejidos corporales (Little et al, 2010), aunque sus mayores reservorios se ubican en tejido adiposo (Hsu et al, 2008) y en menor medida en médula ósea (Hoogendoorn et al, 2008). Al igual que el uso de anticuerpos monoclonales, las terapias con células madre son una de las innovaciones más importantes de los últimos años. La disponibilidad de este tipo de células, inclusive como un producto comercial, hace que se convierta en una prioridad la investigación que oriente sus indicaciones, eficacia, seguridad y potencial en dermatología veterinaria. Hasta la fecha, las células madre mesenquimales (MSCs) han sido utilizadas en

una gran variedad de condiciones dermatológicas tanto humanas como veterinarias, mostrando notables beneficios y bajos niveles de toxicidad en ensayos clínicos (Ferrer, 2016).

Las MSCs son células no hematopoyéticas, que residen en gran cantidad de tejidos, incluyendo médula ósea adulta. La estrategia para su aislamiento se fundamenta principalmente en su habilidad para adherirse al plástico en cultivos y en su extensa capacidad de proliferación in vitro (Ferrer, 2016). Las MSCs poseen características especiales que las convierten en una importante alternativa terapéutica (Khorostehrani, 2013): Pueden adaptarse a zonas de inflamación y tejidos dañados, como heridas y neoplasias. Poseen propiedades inmunosupresoras, ya que pueden modular la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. Las MSCs secretan diversos factores solubles (Ej: PG E2) que pueden desencadenar la generación de células T reguladoras y monocitos/macrófagos M2 antiinflamatorios. En asociación con estas células, las MSCs suprimen la diferenciación de las células dendríticas presentadoras de antígenos, así como las funciones de las células T ayudadoras, células B, células NK y mastocitos. A través de la secreción de IL6, las MSCs son capaces de prevenir la apoptosis de los granulocitos (Nemeth et al, 2015); promueven la angiogénesis y la neovascularización a través de la secreción de citoquinas, como el factor de crecimiento del hepatocito, el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento placentario, el factor de crecimiento transformador, el factor de crecimiento de fibroblastos y la angiopoyetina. Asimismo, son capaces de diferenciarse en cartílago, hueso o grasa, además de otros linajes mesenquimales. Un aspecto interesante en dermatología veterinaria, es que las MSCs pueden también diferenciarse en fibroblastos in vitro al ser expuestas al factor de crecimiento de tejido conectivo, lo cual sugiere que pueden reemplazar células defectuosas en heridas, hueso, cartílago y regenerar así los tejidos.

En dermatología veterinaria se han utilizado dos tipos de MSCs (Ferrer, 2016): Células madre

autólogas, obtenidas de tejido adiposo o médula ósea del paciente; y células madre heterólogas, provenientes de líneas celulares establecidas, de humano (xenogénicas) o de caninos (alogénicas), en la mayoría de los casos de origen embrionario.

Terapia celular con MSCS en dermatología veterinaria

Heridas crónicas

La reparación de las heridas es un proceso complejo que requiere un trabajo conjunto de diversas poblaciones celulares. En este proceso existen tres fases: la fase inflamatoria, que puede generar heridas crónicas si persiste; la fase de formación de tejido nuevo, en la cual intervienen los miofibroblastos y ocurre angiogénesis y reepitelización; y la fase de remodelación, en donde los fibroblastos de la dermis adyacente invaden el tejido cicatrizal y reorganizan las fibras de colágeno (Ferrer, 2016).

Las MSCs han sido usadas con éxito en la reparación de heridas, debido a que contribuyen con la producción de fibroblastos y generan una dermis nueva, además de ayudar en los procesos de reepitelización a través de la producción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de los queratinocitos, entre otros. Algunas condiciones en las cuales se ha demostrado la efectividad de las MSCs incluyen, úlceras por decúbito, heridas en diabetes crónica (Dabiri et al, 2013) y heridas por quemaduras severas (Ozturk et al, 2015).

Patologías inflamatorias e inmunomediadas

La actividad inmunosupresora de las MSCs ha sido la más utilizada en la clínica para tratar desórdenes de tipo inflamatorio. En humanos, ensayos clínicos muestran los beneficios de estas células en la enfermedad de Crohn, esclerosis sistémica, lupus eritematoso y dermatomiositis (Ferrer, 2016). En medicina veterinaria, las MSCs fueron utilizadas por primera vez como tratamiento de osteoartritis canina y lesiones de tendón en equinos. Específicamente en dermatología veterinaria, han sido usadas en dermatitis atópica y fístulas perianales en caninos. La dermatitis atópica es con

certeza un área prometedora, considerando la fisiopatología de la enfermedad y las propiedades inmunoreguladoras de las MSCs. Sin embargo, un estudio clínico reportó bajos niveles de eficacia con la administración intravenosa de MSCs en caninos atópicos (Hall et al, 2010). Estos resultados pudieron ser consecuencia de bajas dosis o frecuencias inadecuadas de administración de la terapia (Ferrer, 2016).

Los resultados obtenidos en otro estudio desarrollado en España, mostraron la eficacia terapéutica y seguridad en el empleo de las MSCs en perros con dermatitis atópica refractarios a los tratamientos convencionales, presentando una mejoría significativa en los signos clínicos y el prurito, así como un alto grado de satisfacción por parte de los propietarios (Villatoro et al, 2017).

Al menos tres ensayos clínicos se han llevado a cabo para comprobar la efectividad de las MSCs en las fístulas perianales. Una de las ventajas que evidencia esta condición, es que las células madre pueden inyectarse directamente en la lesión, incrementando así su eficacia. Un estudio sugiere que se pueden obtener mejores resultados con una línea de MSCs humanas embrionarias (Ferrer et al, 2016), debido a su marcado perfil inmunosupresor, lo que además hace que puedan ser indicadas en otras patologías autoinmunes o inmunomediadas (Ferrer, 2016). Otras enfermedades que pueden ser candidatas a la terapia con MSCs, teniendo en cuenta su fisiopatología, son la dermatomiositis familiar canina, las dermatopatías isquémicas y el pénfigo foliáceo canino. De hecho, en muchas patologías que actualmente son tratadas con fármacos inmunosupresores, pueden ser consideradas las MSCs como una opción terapéutica viable (Ferrer, 2016).

Para proyectar el uso de las MSCs en el futuro, es fundamental contemplar factores como la comprensión adecuada de su mecanismo de acción, incluyendo aspectos como la supervivencia de estas células en los tejidos y la duración de sus efectos en el tiempo. Además, es importante desarrollar ensayos clínicos controlados que evidencien la eficacia de la terapia con MSCs y que

adicionalmente confirmen sus niveles de seguridad. Estos estudios deben definir las dosis, frecuencias y vías de administración de las terapias, y determinar su posible efectividad en combinación con otros tratamientos (Ferrer, 2016).

Referencias

1. Alderman D, Alexander R. Advances in Stem Cell Therapy: Application to veterinary Medicine. *Today's Veterinary Practice* 2011; 23-32.
2. Dabiri G, Heiner D, Falanga V. The emerging use of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of human chronic wounds. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2013; 18: 405-419.
3. Ferrer L, Kimbrel E, Lam A, Falk E, Zewe C, Juopperi T, Lanza R, Hoffman A. Treatment of perianal fistulas with human embryonic stem cell-derived MSCs: a canine model of human fistulizing Crohn's disease. *Regenerative Medicine* 2016; 11: 33-43.
4. Ferrer L. Mesenchymal stem cell (MSCs) therapy in veterinary dermatology. 8th World Congress of Veterinary Dermatology proceedings, Bordeaux, France, 2016.
5. Hall M, Rosenkrantz W, Hong J, Griffin C, Mendelsohn C. Evaluation of the potential use of adipose-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of canine atopic dermatitis: a pilot study. *Veterinary Therapeutics* 2010; 11: E1-14.
6. Hsu W, Wang J, Liu N, Krenek L, Zuk P, Hedrick M, Benhaim P, Lieberman J. Stem cells from human fat as cellular delivery vehicles in an athymic rat posterolateral spine fusion model. *Journal of Bone and Joint Surgery, American volume* 2008; 90:1043-1052.
7. Hoogendoorn R, Lu Z, Kroeze R, Bank R, Wuisman P, Helder M. Adipose stem cells for intervertebral disc regeneration: Current status and concepts for the future. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2008; 12:2205-2216.
8. Khorostehrani K. Mesenchymal stem cell in skin: why and what for? *Experimental Dermatology* 2013; 22: 307-310.

9. Little D, Guilak F, Ruch D. Ligament derived matrix stimulates a ligamentous phenotype in human adipose-derived stem cells. *Tissue Engineering Part A* 2010; 16(7):2307-2319.
10. Nemeth K, Mezev E. Bone marrow stromal cells as immunomodulators. A primer for dermatologists. *Journal of Dermatological Science* 2015; 77: 11-20.
11. Obaid H, Connel D. Cell therapy in tendon disorders: what is the current evidence? *American Journal of Sports Medicine* 2010; 38(10):2123-2132.
12. Ozturk S, Karagoz H. Experimental stem cell therapies on burn wound: do source, dose, timing and method matter? *Burns* 2015; 41: 1133-1139.
13. Rios C, McCarthy M, Arcierco C, Spang T, Arciero R, Mazzocca A. Biologics in shoulder surgery: The role of adult mesenchymal stem cells in tendon repair. *Techniques in Orthopaedics* 2007; 22(1):2-9.
14. Villatoro A, Fariñas F. Células madre mesenquimales como nueva terapia en dermatología: conceptos básicos. *Revista Clindervet* 2017; 9: 8-18.

La nutrición y la piel.

Laureano Rodríguez B. DMV

Presidente SLDV, miembro ESVD, SBDV

Presidente Fundador ACDV

Práctica privada Canicentro– Bogotá, Colombia.

Correspondencia: rodriguezblaureano@gmail.com

La nutrición y la piel.

A través del tiempo yo he observado y comprobado, en casi seis lustros de experiencia como clínico en dermatología de animales de compañía (caninos-felinos), la fundamental importancia de la nutrición y su expresión cutánea, cuando se inducen primordialmente déficits, excesos o desequilibrios, los que por lo regular requieren tiempos prolongados de consumo de dietas mal balanceadas y de pobre calidad, para que se evidencien (por ello la mayoría de los propietarios y “legos” no relacionan su devastador impacto) en los pacientes adultos especialmente, pues en los cachorros en pleno crecimiento y desarrollo la consecuencia es temprana e inobjetable, aunque en muchas ocasiones se soslaya y atribuye erróneamente a diferentes y diversas causas.

La piel, actuando como “órgano madre”, se sacrifica en beneficio de los demás sistemas orgánicos vitales y por ello es el espejo indicador, precoz e inequívoco de salud o enfermedad.

Por todo lo anterior es que he considerado y puesto en la práctica diaria el concepto: “Nutrición primer paso en la dermatoterapia”. Las correcciones, el ajuste y balance nutricional contribuyen en forma siempre positiva, dentro de cualquier esquema o protocolo de terapia y prescripción para los dermatópatas.

Las anormalidades y alteraciones tegumentarias nutricionales por lo regular son indistinguibles en el examen clínico de otras entidades morbosas que afectan la piel. Es primordialmente el caso de las disqueratosis, en donde este tipo de paciente tiene en forma puntual necesidades nutricionales incrementadas.

Pacientes en condiciones fisiológicas de alta exigencia, son particularmente proclives a expresar alteraciones cutáneas por deficiencias nutricionales,

tales como los cachorros en fase de rápido crecimiento, hembras durante la gestación y la lactancia, pacientes en general bajo condiciones de stress. (Desarrollo, muda dentaria, periodos de inmunización, parasitismo gastrointestinal incorrectamente controlado, no diagnosticado o no tratado).

En Colombia se calcula que el 47% (puede ser aún menor) de los caninos, consume alimentos comerciales, ya sean de la franja Superpremium, Premium o Económicos, de los cuales la masa población más grande consume los económicos, luego los premium y solo un 1% del mercado recibe Superpremium, así el 53% restante (pudiendo ser mayor) recibe dietas mezcladas y casi con seguridad pobres o francamente mal balanceadas. Este dato permitirá a cada Veterinario concluir sobre la realidad y el impacto cutáneo nutricional en su casuística.

En Brasil con datos probablemente más certeros que los de Colombia, solo el 40% de caninos y felinos consume productos comerciales y el 60% de ellos reciben restos de mesa o dietas caseras. (Cavaliere A., Teshima E., Zaine L. – 2015).

Nosotros sabemos que la Piel es el órgano más grande y además un sistema orgánico muy activo desde el punto de vista metabólico, con elevada demanda de AA, Ac grasos, minerales y vitaminas. Por ello, cualquier desequilibrio en la ingesta mínima necesaria de nutrientes, inevitablemente deteriora la función de protectora de la barrera cutánea, haciendo al animal más susceptible a las infecciones y a las reacciones alérgicas.

El común de los Veterinarios, al observar al paciente dermatópata, piensa comúnmente en: enfermedades infecciosas, parasitosis, endocrinopatías y alergias, subdimensionando o desestimando en la mayoría de las oportunidades el aspecto nutricional.

Un número nada despreciable de la casuística dermatológica en los países Latinoamericanos, discurre como consecuencia de problemas nutricionales que alteran la piel y “abren la puerta” para el ingreso e instauración de patologías infecciosas causadas principalmente por bacterias

(piodermas), parásitos (ecto-endo), Levurosis y en menor proporción pero también por dermatofitos, infecciones estas, favorecidas por el proceso inmunosupresivo de origen nutricional.

No es dable para nosotros los Veterinarios que la piel es la primera línea de protección y defensa corporal, contando para ello: con protección física, constituida por la capa queratina en constante recambio y renovación; con protección química, determinada en gran parte por el pH y los ácidos grasos específicos secretados; y con protección microbiológica, por la presencia de la microbiota comensal y como barrera frente a la radiación ultravioleta.

Adicionalmente se encuentra el tejido linfoide asociado a la piel, constituido por linfonodos, queratinocitos, linfocitos T y células de Langerhans, para ejercer la inmunovigilancia cutánea y la destrucción física de antígenos. Por ello, una disrupción nutricional la va a afectar primaria y necesariamente, reflejándose en rápida alteración de las barreras física, química e inmunológica con infección de las capas profundas por patógenos que modifican y agravan la presentación clínica de las lesiones primarias.

Al igual que en la mayoría de las dermatopatías, las lesiones cutáneas inducidas o agravadas por desórdenes nutricionales, no son patognomónicas y cursan con: descamación (xerodermia), costras, alopecia, acromotriquia, xerotriquia, opacidad de la capa, lento crecimiento del pelo, disturbios cualitativos de la secreción sebácea, prurito e infecciones recurrentes, principalmente piodermas, signos estos que son comunes y compatibles con diversas patologías cutáneas, pero que siempre se verán gatillados o complicados, cuando además coexisten con disturbios nutricionales. Esta constelación de signos cutáneos comunes a diferentes patologías dermatológicas, se expresan así, pues un mismo nutriente participa en el metabolismo de varias estructuras tegumentarias, en las cuales adicionalmente se requiere la interacción de más de un nutriente.

Los nutrientes más críticos para la piel son: Los AA sulfurados (cistina-metionina), los AGEs, la Biotina,

Zinc, Selenio, Iodo, Cobre, Ac. Fólico, Acido Pantoténico (Vit B5), Piridoxina (Vit B6), Vitaminas A - E y cuando la calidad de las fuentes proteicas no es adecuada (Deficiente, pobre o francamente mala).

El pelo está constituido en un 95% por proteínas y la renovación epidérmica o R.E., recambio epidermal o epidermopoyesis ocurre en el perro cada 22 días. Así, para el mantenimiento del tegumento se requiere consumo diario de proteínas en cantidad, calidad y digestibilidad óptimas (Los perros adultos requieren dietas que contengan al menos 180 g de proteína / Kg); mientras que para crecimiento normal del pelo y la queratinización adecuada de la piel, se requiere entre el 25 y 30% del consumo proteico diario.

Otra evidencia médica dermatológica, está demostrada por el hecho de que entre el 50 y el 60% de los AA azufrados (Cistina-Metionina) del cuerpo de los animales, se halla en la piel y sus anexos.

Muchos de los alimentos económicos ofrecidos en nuestros países, solo llegan a cubrir un 16% de proteína bruta, valor muy inferior al recomendado como requerimiento mínimo en perros adultos (18%), adicionalmente su coeficiente de digestibilidad es apenas cercano al 66%, comprometiendo además la disponibilidad de los aminoácidos.

El aporte proteico deficiente o por pérdidas incrementadas aun en pacientes que reciben dietas de óptima calidad, van indefectiblemente a impactar la condición de la piel y el pelo, generando enfermedad directa nutricional o complicando otras dermatopatías, tal es el caso, de los pacientes con disorexia o con pérdidas de proteínas incrementadas, v.gr: renopatas o enteropatas.

Una deficiencia nutricional proteica, induce manifestaciones cutáneas que incluyen descamación incrementada y macroscópicamente visible, hiperpigmentación cutánea con cambios en la pigmentación pilosa por alteración en la absorción y utilización adecuada de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina y tirosina) y de la activación de las tirosinasas, ocasionando en animales de pelaje oscuro o negro rodotriquia (enrojecimiento pilar), además retardo en los procesos cicatrizales,

con una capa pilosa con pelos delgados y frágiles e incrementada telogenización.

Respecto de la importancia nutricional y metabólica del Zinc, es necesario recordar que dentro de sus múltiples funciones es vital, pues hace parte de más de 200 metaloenzimas, cofactor de la RNA y DNA polimerasa, particularmente importante en células de rápida división, como son las de la epidermis. Su déficit es una de las causas de disorexia (hiporexia o anorexia) pues contribuye a la agudeza gustativa y olfatoria en mamíferos incluido el hombre. Este oligonutriente es esencial para la integridad epidérmica, fundamental en el metabolismo de la vitamina A, en la biosíntesis de los AGEs, modulación de las reacciones inflamatorias tegumentarias, queratinogénesis, interviene en los procesos de cicatrización/reparación de heridas y amén de todo lo anterior, modula y mantiene la homeostasis inmunológica.

La absorción del zinc, se ve alterada por la presencia de cantidades inadecuadas de calcio y la presencia de fitato en la dieta, (Fitato, ácido orgánico producido por algunos vegetales,- como ej; trigo y soya -, que se liga fuertemente al Zn, impidiendo su absorción intestinal – riesgo incrementado en aquellas dietas crudas empíricas, aparente o verdaderamente hiperprotéicas, mezcladas con diversos vegetales), suplementaciones empíricas de calcio por parte de propietarios y “criadores”, especialmente.

También es muy importante conocer la fuente de zinc y el tipo de sal en la que es adicionado al alimento, pues la absorción de los óxidos, es menor a la de los sulfatos, siendo mayor y mejor en la forma de quelatos (Zinc ligado a las proteínas o a los AA). La absorción del zinc en forma de quelato se ve menos afectada, aun en presencia de exceso de calcio y fitato.

La deficiencia de zinc induce como síntomas generales: disorexia, emesis, emaciación, retardo en el crecimiento, cambios conductuales (agresividad), queratoconjuntivitis, linfadenopatía periférica. Las manifestaciones tegumentarias incluyen: eritrodermia, descamación y encostramiento en áreas de choque, cojinetes palmo-plantares,

pabellones auriculares, región ventral y uniones mucocutáneas inicialmente, telogenización y alopecia, con complicaciones infecciosas - piodermas secundarios.

Cuando la deficiencia la padecen pacientes de razas nórdicas o doberman, akita, pit bull, bull terrier, york shire, shi tzu, west Highland entre otros, las complicaciones infecciosas son particularmente dramáticas, por la disrupción inmunológica. Estas deficiencias fuera de las adquiridas y de origen nutricional, tienen también una base genética, (síndromes específicos, con razas proclives) en cuyo caso se denominan hipozincémicas o responsivas a la suplementación de Zinc.

El ácido linoleico es un precursor de los ácidos grasos de la serie omega-6 que abunda en los aceites vegetales; girasol, maíz, etc. Los gatos carecen de la delta - 6 desaturasa, que es la enzima necesaria para el primer paso de transformación del ácido linoleico en ácido araquidónico. Así, tanto el ácido linoléico como el ácido araquidónico son nutrientes esenciales para el gato, no así para el perro.

El aceite de los pescados de mares fríos es muy rico en dos ácidos grasos de cadena larga derivados del ácido alfa-linolénico: el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Los nutrientes (AGEs) desempeñan efectos farmacológicos en adición a sus funciones fisiológicas sobre la Piel.

La suplementación específica de AGEs es benéfica para control de la xerodermia y el prurito inducido por dermatosis inflamatorias, idiopáticas, inmunomediadas o neoplásicas y aún en aquellas dermatosis no inducidas por falta de balance.

La Biotina, también denominada Vitamina H o Vitamina B8, es sintetizada en el intestino mediante metabolismo bacteriano. Muy importante es entonces la interacción resultante de las antibióticoterapias prolongadas, que conllevan a disturbios de la microbiota entérica, ocasionando reducida producción y absorción de las vitaminas hidrosolubles en general y en especial de la Biotina. Esta situación estará incrementada en pacientes con aporte dietario en déficit, impactando aún más el

daño cutáneo y las manifestaciones dermatológicas. El contenido de avidina en la albúmina de huevos crudos también conduce a interferencia absorbiva de biotina.

Los síntomas de carencia de biotina son: hiporexia, reducido ritmo de crecimiento del pelo y piel en condiciones deficientes, hipotricosis, alopecia, alteraciones reproductivas y parálisis progresiva en gatos. Las lesiones tegumentarias en mucosas y dermatitis descamativa - exfoliativa grave, con alopecia, similares a las propias de la deficiencia de zinc. Su déficit directamente ocasiona enfermedad intestinal inflamatoria crónica, que empeora la condición por inadecuada síntesis de biotina por la flora intestinal, siendo per-se, indispensable para el crecimiento bacteriano intestinal, agravando más la condición de los pacientes afectados y cerrando el círculo vicioso.

Adicionalmente la biotina es el inicio de una cadena de interacciones nutricionales y absorbivas, que conllevan a alteración en la biosíntesis de AGEs, y absorción deficitaria de oligonutrientes fundamentales en el metabolismo orgánico general y metabolismo celular tegumentario tales como el Zn, Cu, Se, Fe, Yodo, además de la vitaminas A y E, todos ellos imprescindibles en el normal funcionamiento tegumentario, la normoqueratinización, estabilidad del recambio epidermal y control de las pérdidas de agua transepidermicas, conversión de prefilagrina en filagrina, paso metabólico además, alterado en los pacientes afectados por dermatitis atópica - DAC.

Referencias.

1. Bauer JE. Therapeutic use of fish oils in companion animals. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 239: 1441-1451.
2. Logas D, Kunkle GA. Double-blinded crossover study with marine oil supplementation containing high-dose eicosapentaenoic acid for the treatment of canine pruritic skin disease. *Vet Dermatol* 1994; 5: 99-104.
3. Mueller RS, Fieseler KV, Fettman MJ et al. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *J Sm Anim Prac* 2004; 45: 293-297.
4. Palmeiro BS, Shanley KJ, Mehler SJ et al. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial evaluating the effects of a natural triglyceride omega-3 supplement on atopic dermatitis and erythrocyte membrane fatty acid concentrations in dogs. In: 29th Proceedings of the North American Veterinary Dermatology Forum. Nashville, TN, USA; 2015: 37.
5. Abba C, Mussa PP, Vercelli A et al. Essential fatty acid supplementation in different-stage atopic dogs fed a controlled diet. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2005; 89: 203-207.
6. Saevik BK, Bergvall K, Holm BR et al. Randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2004; 15: 137-145.
7. Müller M, Linek M, Röthig A et al. Evaluation of cyclosporine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of canine atopic dermatitis. In, 29th Proceedings of the North American Veterinary Dermatology Forum. Nashville, TN, USA: 2015; 38.223
8. National Research Council. Nutrient Requirements of Dogs and Cats. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
9. Slupe JL, Freeman LM, Rush JE. Association of body weight and body condition with survival in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 561-565.
10. Hall JA, Picton RA, Skinner MM et al. The (n-3) fatty acid dose, independent of the (n-6) to (n-3) fatty acid ratio, affects the plasma fatty acid profile of normal dogs. *J Nutr* 2006; 136: 2338-2344.
11. Lenox CE, Bauer JE. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 217-226.

Dermatofitosis.

Laureano Rodríguez B. DMV

Presidente SLDV, miembro ESVD, SBDV

Presidente Fundador ACDV

Práctica privada Canicentro– Bogotá, Colombia.

Correspondencia: rodriguezblaureano@gmail.com

En la práctica dermatológica nosotros debemos dimensionar realmente la verdadera prevalencia de los dermatofitos como agentes causales de desórdenes tegumentarios. Por nosotros es conocido que los dermatofitos son agentes infecciosos oportunistas. Así, la colonización y la infección de la piel, la logran solo cuando existen condiciones que permitan su desarrollo. Dichas condiciones se presentan relacionados con alteración de la barrera cutánea, de la actividad fungistática de la secreción glandular sebácea y de la respuesta inmune mediada por células, como mecanismos defensivos primordiales frente a estos agentes. Por todo lo anterior, la evidencia clínica muestra, que los principales pacientes afectados son: cachorros, por lo general menores de un año; gerontes o adultos con disrupción inmunitaria y sin obedecer a rango etario específico; y razas comprobadamente susceptibles como los Terrier de Yorkshire y los Jack Russel.

Los dermatofitos son hongos con afinidad por el epitelio cornificado y las estructuras queratinizadas de la piel. La dermatofitosis es una infección que afecta varias capas de la piel: estrato córneo, folículo piloso, pelo y uñas principalmente. Esta enfermedad es causada en la gran mayoría de los casos por hongos queratinofílicos del género *Microsporum* y *Trichophyton*, estos se pueden dividir en tres grupos sobre la base de su habitat natural: geofílicos, zoofílicos y antropofílicos.

La mayoría de los casos clínicos en pequeños animales son ocasionados por *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes*. *M. canis* y *T. mentagrophytes* son dermatofitos zoofílicos, mientras que *M. gypseum* es geofílico. Las especies antropofílicas (por ejemplo, *T. rubrum*) pueden infectar de forma

ocasional a los perros y gatos causando una zoonosis reversa.

En la dermatofitosis es muy frecuente el sobredimensionado diagnóstico, ya que en la gran mayoría de los casos se establece mediante presunción clínica, asociada con la presencia de eritema, descamación, prurito relativo y alopecia, características que corresponden a la presentación “clásica”, focal o multifocal, atribuible como propia del *M. canis*, en tanto que *M. gypseum* (puente nasal) y *T. mentagrophytes* (inicialmente en uñas), tienden a producir lesiones clínicas diferentes, tanto por la localización tegumentaria, como por el aspecto inicial de las mismas.

En cuanto a distribución por especie afectada, en los gatos aproximadamente el 90% de los verdaderos cuadros clínicos de dermatofitosis, son ocasionados por *M. canis*. En lo referente a dermatofitosis canina, cerca del 85% de los casos positivos son causados por *M. canis*, un 10% por *M. gypseum* y el restante porcentaje es atribuible a *T. mentagrophytes* (contacto con roedores o su ambiente) y otros hongos mucho menos frecuentes. Las lesiones dermatológicas compatibles con dermatofitos son de dos formas básicas de presentación: 1) alopecias locales o focales, aparentemente redondeadas, casi siempre apruríticas, más frecuente en animales jóvenes, generalmente cachorros, con evidencia de contagio de al menos uno o más miembros de la familia; y 2) la forma generalizada invasiva, que regularmente es ocasionada por *M. gypseum* o *T. mentagrophytes*, lesiones alopeciantes extensivas geográficas.

Siempre se deben realizar pruebas diagnósticas confirmatorias, de exclusión o ambas, con otras causas infecciosas de dermatopatía, en especial con foliculitis bacterianas y por demodexis, que constituyen el error clínico de apreciación más frecuente, pues el 90% de las lesiones dermatológicas compatibles, primarias o secundarias (pápulas foliculares -pústulas, collarines epidérmicos), son causadas por infecciones bacterianas (piodermas), alrededor de un 8% o más, son generadas por ácaros demodexicos, y tan solo un 2% son confirmadas por hongos dermatofitos.

Las metodologías diagnósticas que siempre debe implementar el clínico son: a) raspado superficial del borde o periferia de la lesión decalvante y observación microscópica directa; y b) tricografía, a fin de detectar las estructuras compatibles - pelos esporados (evidenciando artrosporas, no macroconidias) que lesionan el eje de pelos anagénicos, en localización ectotrix, mucho más que endotrix.

Cuando en la observación microscópica directa se detecten macroconidias, estas por lo regular provienen de hongos ambientales tipo *Alternaria* y *Aspergillus*.

Es de anotar que sin experticia, la observación microscópica directa del raspado, conlleva un aditivo margen de error en el diagnóstico de la dermatofitosis.

En general, el diagnóstico confirmatorio, se obtendrá exclusivamente mediante el respectivo cultivo micológico.

De manera indiscutible, la expresión clínica de la dermatofitosis es pleomórfica y en extremo variable, siendo estos dos aspectos otra causa inductora de error diagnóstico. Algunos pacientes muestran lesiones alopeciantes con erupciones papulares, descamación y costras. Unos casos cursan sin prurito, en tanto que otros, pueden presentarlo intensamente. Esto puede inducir a la sospecha de cuadro alérgico y a la instauración precipitada de una terapia con glucocorticoides que resulte nociva y complicando una verdadera dermatofitosis.

Adicionalmente, a la expresión dermatológica más frecuente, se presentan otras formas, que en ocasiones se subvaloran en la clínica, tales como el querión (nódulo fúngico inflamatorio erosivo), dermatofitosis nodulares granulomatosas y foliculitis del puente nasal, pudiendo simular enfermedad dermatológica vesicular (autoinmune) distorsionando la correcta prescripción.

La variada presentación clínica de las dermatofitosis, hace imperiosa la necesidad de implementar, todas las pruebas diagnósticas complementarias disponibles, entre estas: raspado y tricograma para observación microscópica directa,

la lámpara de Wood y el cultivo micológico, a fin de establecer real y certero diagnóstico, con identificación del dermatofito causal.

La dermatofitosis es un problema de Salud Pública, que debe llamar la atención de nosotros los Veterinarios dedicados a los animales de compañía, en cuanto a nuestra responsabilidad social, por el potencial fácil contagio, por parte de perros y gatos a los miembros de la familia, especialmente a aquellos inmunocomprometidos, lo que hace necesario establecer medidas de prevención y control para evitarlo.

La dermatofitosis, como antropozoonosis, representa la enfermedad infecciosa más común en los gatos domésticos. Esta especie continúa siendo la que representa mayor riesgo zoonótico especialmente para los niños en edad pediátrica. Al respecto es importante destacar, por una parte, que la mayoría de las tiñas de cuero cabelludo en los niños son producidas por *M. canis* (Benavides y col., 1991) y por otra parte, el gato como importante reservorio de este dermatofito.

Los cachorritos constituyen el foco central de control, pues al considerar la distribución por edad, podemos ver que la mayoría de los casos de dermatofitosis ocurre en animales menores de un año, lo que concuerda también con el trabajo realizado por Sparkes y col. (1993).

Diversos estudios indican que la incidencia de dermatofitosis disminuye progresivamente con la edad, lo cual se atribuye a que en la pubertad se produce una modificación de los ácidos grasos de la piel, ejerciendo efectivamente su acción fungistática (Torres – Rodríguez, 1987).

La prevención de la dermatofitosis debe basarse en el adecuado control de la infección en los caninos y felinos, como reservorios, portadores y así potenciales diseminadores de la enfermedad (Carlotti et al, 2004).

En la mayoría de los animales la dermatofitosis es autolimitante, resolviéndose espontáneamente entre los 2 y 4 meses, en perros y gatos, respectivamente; sin embargo, para evitar la extensión zoonótica de la enfermedad se recomienda tratar el proceso (Carlotti, 1996).

En conclusión, esta enfermedad infecciosa tegumentaria requiere siempre un fehaciente diagnóstico, para implementar solo el respectivo tratamiento en los casos comprobados y poder establecer una estadística real de incidencia de esta importante dermatopatía, sin el sobrediagnóstico clínico existente.

Referencias

1. Carlotti DN. (1996) Dermatophytosis. Diagnosis and therapy. Clinical Programme of the 3th World Congress of Veterinary Dermatology, 37-43.
2. DeBoer DJ. (1996) Treatment of dermatophytosis. Proceedings of the North American Veterinary Conference, 132-133.
3. DeBoer DJ. (1997) What's new in dermatophytosis?. Proceedings of the 14th Annual Congress of the European Society of Veterinary Dermatology, 15-18 .
4. DeBoer DJ, Moriello KA. (1995) Inability of two topical treatments to influence the course of experimentally induced dermatophytosis in cats. JAVMA, 207, 52-57. [Abstract]
5. Ferreiro L, Cavallini E, Spanamberg A. Zoonoses micóticas em cães e gatos .Acta Scientiae Veterinariae. 35(Supl 2): s296-s299, 2007.
6. Foil CS. Ringworm Update. Western Veterinary Conference 2003.
7. Muller H.G. (1997), "Dermatología en pequeños animales", Interamericana, 5ª. Edición, Buenos Aires, Argentina, pp. 225- 389 y 115-120.
8. Oliverira V, Alvez C, Pereira M, Cardenes K, Ocorrencia de Microsporun Canis em felines sadios atendidos no hospital veterinario da unidade 3 da faculdade anahanguera de campinas. Anuara da producao de iniciacao científica discente. Vol 13, N° 16, Año 2010
9. Rivas A, Bracho G. 2008. Manual de procedimientos para el diagnóstico de las enfermedades de la piel en los pequeños animales. 10. Rejas López J. Manual de dermatología de animales de compañía. Universidad de León. 1997.
10. Scott DW, Miller WH,Griffin CE. Small animal dermatology. 6th Ed.USA,W.B. Saunders Company. 2001.
11. Zurutuza, I. Dermatofitosis - Zoonosis del perro y del gato: actualización y casos clínicos Canis et Felis nº 100 Octubre 2009.

Levurosis asociada a DAC.

Laureano Rodríguez B. DMV

Presidente SLDV, miembro ESVD, SBDV

Presidente Fundador ACDV

Práctica privada Canicentro– Bogotá, Colombia.

Correspondencia: rodriguezblaureano@gmail.com

El propósito de esta temática es comprender la importancia de la *Malassezia* como agente disruptor y perpetuante de crisis atópicas en los pacientes afectados por DAC, para instaurar el adecuado control, evitar cuadros recurrentes y, en lo posible, prevenirlos.

La DAC es una enfermedad dermatológica frecuente en perros, es una reacción de hipersensibilidad tipo I, que se origina contra antígenos ambientales (alérgenos), inhalados o presentes sobre la piel en individuos genéticamente predispuestos. La DAC se ha definido como enfermedad mediada por anticuerpos, el anticuerpo específico relacionado es la IgE, pero es probable que haya otros elementos del sistema inmune, también importantes en su patogenia. Además, se presume que existan diferentes isotipos de IgE con patogenia diversa.

Para la inducción de altos títulos de IgE, es importante que el antígeno sea presentado en los primeros meses de vida y que no disminuya antes de los 3 a 4 meses siguientes. Las infecciones parasitarias, infecciones virales, las vacunaciones con virus vivo modificado pueden aumentar la producción de IgE y por lo tanto su respuesta.

Los animales con DAC son más proclives a padecer pioderma y Levurosis malassezias. Ellos presentan mayor título de IgE para *Malassezia* que los no afectados.

Gran cantidad de estudios e investigadores en dermatología veterinaria, han debatido acerca del tratamiento y han realizado profundos análisis de esta Levurosis, con buenos resultados basados en evidencia.

Una gran variedad de principios activos se han usado para tratar esta dermatitis, entre otros: enilconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, terbinafina, clorhexidina, sulfuro de selenio,

piroctona olamina y cloruro de benzalconio, así como combinaciones y modalidades terapéuticas.

En terapia sistémica se sugieren azólicos orales: ketoconazol e itraconazol. Una dosis de 5 a 10 mg/kg de ketoconazol/día durante tres semanas, pero se recomienda la dosis más baja de 5 mg/kg, siendo tan efectiva como la alta y con menor probabilidad de efectos adversos. La dosis recomendada de itraconazol es de 5 mg/kg, una vez al día/2 días consecutivos cada semana durante 3 a 4 semanas.

En animales en los cuales la terapia crónica colapsa, se recomienda tratamientos tópicos regulares o terapias de pulso con itraconazol. Las terapias tópicas son preferidas debido al menor riesgo de toxicidad.

Malassezia pachydermatis.

La *M. pachydermatis* es una levadura lipofílica, no lipodependiente que pertenece a la clase Deuteromycetes y a la misma familia que *Cryptococcus* spp.; se considera una especie estrictamente zoofílica, aislada de carnívoros domésticos y animales de granja. Mientras que, la *M. sympodialis*, de origen humano, ha sido aislada recientemente en la piel de gatos sanos. A menudo se observan formas germinales en huella de zapato procedentes de la fisión binaria asexual en la citología. En el cultivo, forman pequeñas colonias de color amarillo pálido o crema. Crece en agar Sabouraud, utilizando los ácidos grasos de cadena corta presentes en el medio.

La *Malassezia* es comensal, residente normal en la piel, cuya presencia inhibe la colonización de otros agentes fúngicos; se aísla fácilmente de cavidad oral, áreas peri-orales, canal auditivo externo, áreas genitales y espacios interdigitales de perros sanos.

Su sobrecrecimiento queda inhibido por la descamación normal de la piel, las propiedades fungistáticas del film hidrolipídico, mecanismos inmunitarios como la IgA de las secreciones glandulares apocrinas y la inmunidad mediada por células. Al proliferar, se hace patógena si se altera este balance o cuando el equilibrio tegumentario esté previamente alterado – como en la DAC. No hay variaciones en la patogenicidad de las cepas, sino

que el sobrecrecimiento está estimulado por un aumento de la humedad, temperatura y sustrato lipídico, disminución de las defensas del hospedador o ambos.

Determinados problemas congénitos como inmunodeficiencia (a veces heredada) o el exceso de pliegues cutáneos (áreas intertrigo que causan maceración de la piel), y obesidad, predisponen al sobrecrecimiento levadural.

Los problemas adquiridos que favorecen el sobrecrecimiento Malassezial incluyen la enfermedad alérgica y la inmunosupresión, causada por enfermedad hormonal, o por la utilización de corticosteroides.

Los pacientes hipersensibles, tienen capacidad inmunitaria reducida y adhesión incrementada de patógenos, especialmente Malassezia, pero también estafilococos, sobre los corneocitos. Terapias antibióticas excesivas puede reducir las bacterias residentes en la piel, favoreciendo sobrecrecimiento Malassezial. Variación cuali-cuantitativa de las secreciones glandulares sebáceas, proporciona un entorno rico en lípidos y proliferación de este microorganismo.

Malassezia causa inflamación, no invade el estrato córneo, pero produce enzimas cuyos metabolitos incrementan la respuesta inflamatoria y el prurito. Entre ellas, lipasas (fosfolipasa y lipoxigenasa) que alteran la naturaleza de la película hidrolipídica, generando producción de eicosanoides.

Los perros atópicos producen mayor cantidad de IgE que los normales y exhiben respuestas superiores de los mastocitos, frente a desafíos intradérmicos Malasseziales.

Las enzimas proteolíticas que libera, pueden estimular las terminaciones nerviosas directamente, desencadenando o incrementando el prurito. Su hipermultiplicación puede ocasionar foliculitis concurrente por estafilococos, lo que sugiere la existencia de sinergia patogénica. La hiperplasia epidérmica observada en dermatitis por Malassezia puede estar causada por factores de crecimiento producidos por el propio organismo, aunque es más probable que la causa sea reacción a la inflamación y al auto-trauma.

La dermatitis Malassezia ocurre mayoritariamente en perros adultos. No hay predilección sexual, ni etaria, pero se ha observado mayor predisposición a la infección en ciertas razas: West Highland White terrier, Caniche, Basset hound, Shi-tzu, Pequinés, Cocker, Labrador, Pastor Alemán, Shar Pei y Jack Russell Terrier.

Esta dermatitis, es más común en temporadas del año con mayor temperatura ambiente, mayor presencia de ecto-parásitos, alérgenos del polen y mayor humedad ambiental. Sin adecuada terapia, persiste y se perpetúa aún en los meses más fríos.

Suele iniciar en abdomen, con extensión a regiones inguinal, axilar y ventral del cuello. La pododermatitis muestra eritema interdigital, melanotriquia - pigmentación (oscura) marrón a partir del lecho ungueal e infección del mismo.

Como ocurre con las otitis bacterianas, las causas primarias de la otitis Malassezia incluyen alergia, endocrinopatía (principalmente hipotiroidismo), parásitos del conducto auditivo, disqueratosis y abuso de antibióticos o de corticosteroides tópicos o sistémicos.

En gatos, la dermatitis Malassezia pruriginosa, induce autotrauma, cursa con alopecia, eritema, seborrea seca u oleosa. Algunos presentan paroniquia Malassezial y la infección emerge con patologías sistémicas inmunosupresoras: Diabetes, VIF, Vilef, Herpesvirus.

Diagnósticos diferenciales incluyen enfermedades con dermatitis pruriginosa, eritematosa, seborrea, liquenificación e hiperpigmentación. Tales como: DAP, DAC o HA., piodermas y disqueratosis. Casi todas las anteriores pueden detonar infección Malassezial.

El diagnóstico se realiza por citología. El aislamiento del organismo en un cultivo no significa infección, por ser la Malassezia residente normal. El número de colonias, como ocurre con otras infecciones oportunistas, puede ser indicador de infección. El organismo no invade la epidermis, por lo que la histología no es una prueba diagnóstica sensible. Ocasionalmente se observan organismos en el estrato córneo. El tratamiento efectivo, depende de la identificación y control de la causa primaria.

En casos extensos, se recomienda emplear Itraconazol a 5 mg/kg/día o Ketoconazol 5-10 mg/kg BID durante 20 días junto con los baños semanales. Dosis de itraconazol superiores a 10 mg/kg SID, se han asociado a vasculitis. La Griseofulvina es ineficaz frente a esta levadura. El tratamiento tópico es efectivo por sí solo en muchos casos. Champús con base en: Clorhexidina 2-4%, Miconazol al 2%, son altamente eficientes. En casos recidivantes es muy útil la terapia tópica con champú, después de haber suspendido el tratamiento sistémico. La perspectiva pronóstica es buena, ya que la *Malassezia pachydermatis* se controla con facilidad. Pero, si no se identifica la enfermedad de base, esta Levurosis tiende a recidivar.

Referencias

1. Bond, R., Lloyd, D.H., Factors affecting the adherence of *Malassezia pachydermatis* to canine corneocytes in vitro. *Veterinary Dermatology*, 7: 49-56, 1996.
2. Bond, R., Lloyd, D.H., Skin and mucosal populations of *Malassezia pachydermatis* in healthy and seborrhoeic Basset Hound. *Veterinary Dermatology*, 8: 101-106, 1997.
3. Bruner, S.R., Blakemore J.C., *Malassezia dermatitis* in dogs. *Veterinary Medicine*, 613-620, 1999.
4. Carlotti, D.n., Shampoo Therapy in veterinary Dermatology. World Small Animal veterinary Association (WSAVA), Rhodes, Greece, Congress 2004.
5. Guillot, J. and R. Bond, *Malassezia pachydermatis*: a review. *Medical Mycology*, 37: 295-306, 1999.
6. Lower, K., Hnilica K., A dog with elephant-like skin. *Veterinary Medicine*, 2000.
7. Negre A, Bensignor E, Guillot J. Evidencia basada en la dermatología veterinaria: una revisión sistemática de intervenciones para la dermatitis por *Malassezia* en perros. *Vet Dermatol* 2009; 20 (1) 1-12.
8. Mason, I.S., Mason K.v., Lloyd D.H., A review of the biology of canine skin with respect to the commensals *Staphylococcus intermedius*, *Demodex canis* and *Malassezia pachydermatis*. *Veterinary Dermatology*, 7: 119-132, 1996.
9. Mauldin, E.A. y col., *Malassezia dermatitis* in the dog: a retrospective, histopathological and immunopathological study of 86 cases (1990-95). *Veterinary Dermatology*, 8: 191-202, 1997.
10. Medleau, L.; Hnilica, K.A. Chapter 7: Hypersensitivity Disorders: Canine Atopy (allergic inhalant dermatitis) En: *Small Animal Dermatology: A color atlas and therapeutic guide*. 2º Ed. 2006.
11. Locke P.H., Harvey R.G., Mason I.S., *Manual de Dermatología en Pequeños Animales*, ed. Harcourt. vol. 1. 1999: British Small Animal veterinary Association (BSAVA).
12. Scott D.W., Miller, W.H., Griffin, C.E. Chapter 8: Skin Immune System and Allergic Skin Disease. En: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 6º Ed. 2001.

Citología de la piel ¿Cómo distingo los tumores de células redondas?

Laura Denzoin DMV, PhD

Profesora Adjunta Patología General FCV- UNICEN Argentina

Correspondencia: lauradenzoin@gmail.com

Bajo de denominación de neoplasias de células redondas se agrupan neoplasias que comparten un patrón morfológico similar. Su característica distintiva es que el patrón es hiper celular con células redondas separadas entre si. Estas células poseen bordes citoplasmáticos bien definidos, se las aprecia separadas en las áreas de monocapa, exfoliando sin adherirse entre ellas ni tampoco a una matriz extracelular. Dentro de este grupo de neoplasias se encuentran el linfoma, el tumor venéreo transmisible, el plasmocitoma extramedular y las neoplasias histiocíticas. En esta charla, vamos a dejar a un lado al mastocitoma, ya que será abordado de manera individual.

El patrón citológico es común a todas estas neoplasias: son células redondas separadas entre si, pero cada una de estas neoplasias tienen características que permiten su distinción

PATRÓN: Células redondas separadas entre si con elevada celularidad				
Gránulos	Escaso citoplasma	Vacuolas citoplasmáticas	Núcleo indentado	Células en abanico
MASTOCITOMA	LINFOMA	TVT	NEO HISTIOCTICA	PLASMOCTOMA
Gránulos variables Eosinófilos Fibroblastos Colágeno hialino	Núcleo oscuro Citoplasma acidófilo escaso Cuerpos linfoglandulares	Mucha celularidad semeja exfoliación epitelial. Citoplasma abundante Núcleo excéntrico Varias mitosis por campo cuando es evidente 1 a 2 Nucléolos prominentes	Moderada anisocariosis Núcleo central o excéntrico de forma arrionada Nucléolo pequeño	Células en abanico con núcleo desplazado Halo perinuclear claro Células binucleadas
				

Linfoma cutáneo

Linfoma cutáneo es una denominación que engloba un grupo heterogéneo de neoplasias linfoideas. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico es dificultoso ya que mimetiza otras condiciones de la piel y sus manifestaciones son muy variadas. Histológicamente se divide a estas enfermedades en dos grupos : Linfoma cutáneo epiteliotrofo, en el cual hay trofismo de las células neoplasias hacia la

epidermis y el epitelio de los anexos cutáneos y linfoma cutáneo no epiteliotrofo en el cual las células neoplásicas se ubican en dermis profunda y panículo.

Presentación clínica

Linfoma cutáneo epiteliotrofo de células T

Es una enfermedad poco frecuente que afecta a los perros viejos. En la piel, se manifiesta como una dermatitis eritematosa a exfoliativa difusa que luego evoluciona hacia placas y nódulos. En las uniones mucocutáneas y en la nariz produce despigmentación, eritema y ulceraciones. En cavidad oral produce ulceraciones (Albabese, 2017). Las lesiones más frecuentemente observadas en una serie de casos fueron eritema y placas. El 50% de los pacientes manifestaron prurito (Fontaine, Heimann, & Day, 2010). En la histopatología se aprecia epiteliotrofismo a epidermis y anexos. En los gatos la enfermedad es muy rara.

Linfoma cutáneo no epiteliotrofo inflamado de células T

Las lesiones son placas, nódulos o masas múltiples, dérmicos o subcutáneos, a veces ulcerados, no pruriginosos que se localizan en uniones mucocutáneas de la cara, en el cuello, las extremidades y el tronco.(Albabese, 2017)(Peter F. Moore, Affolter, & Keller, 2013). Las placas suelen apreciarse como lesiones serpenteantes. En la histopatología, se aprecia infiltrado con proporciones variables de linfocitos pequeños, medianos y grandes que se acompañan de histiocitos. El infiltrado puede presentar tres patrones: 1- Liquenoide (por debajo de la epidermis), 2-Perianexal y perivascular en dermis central y profunda,3- Pancular (Peter F. Moore et al., 2013).

Linfoma indolente

Es una forma de linfocitosis que presenta un curso lento y puede progresar hacia un linfoma de alto grado. Se aprecian parches o máculas eritematosas, exfoliativas. En los gatos, se aprecian zonas de alopecia, con descamación eritema y ulceraciones,

preferentemente localizadas en lateral del tórax. Esta enfermedad puede estar asociada a un persistente estímulo antigénico. (Affolter, Gross, & Moore, 2009).

Toma de muestras: Las muestras para evaluación citológica dependerá del tipo de lesión presente. En los pacientes que sólo presentan lesiones costrosas, las muestras pueden tomarse de la siguiente manera: Se levanta suavemente la costra y se toma una impronta apoyando el vidrio en la piel que estaba por debajo de la costra. Los linfocitos son células extremadamente frágiles por lo tanto el manejo de las muestras debe ser muy cuidadoso. Los pacientes que se presentan nódulos, la muestra se debe tomar por punción y las muestras suelen ser muy exfoliativas.

Morfología citológica: Las muestras presentan un patrón hiper celular de células redondas con un fondo con cuerpos linfoglandulares, estos son pequeños fragmentos de citoplasmas que se producen por la ruptura de las células. También se aprecian núcleos desnudos y fragmentos de cromatina. La población de células es monomorfa, con linfoblastos que se encuentran todos en el mismo estadio evolutivo, el tamaño suele ser intermedio (2 a 2,5 veces el tamaño de un eritrocito). Los núcleos son redondos, pero también es posible observar algunos núcleos cribados, cerebriformes, de bordes irregulares. Las muestras de linfoma no epiteliotrófico poseen una proporción abundante de núcleos desnudos (Albabese, 2017). En cuanto al diagnóstico diferencial, es importante tener en cuenta que existen lesiones con proliferación linfocítica como respuesta a un estímulo inflamatorio, estas lesiones, generalmente están formadas por una población heterogénea de células con un marcado predominio de linfocitos maduros.

Tumor venéreo transmisible

El tumor venéreo transmisible es una maravilla evolutiva, es un cáncer exitoso que no murió con su hospedero, y ha logrado sobrevivir durante 11000 años expandiéndose por todo el mundo. De acuerdo a su caracterización fenotípica esta neoplasia se ha

originado a partir de un macrófago o célula dentrítica (Marchal, Chabanne, Kaplanski, Rigal, & Magnol, 1997). A lo largo de su historia evolutiva ha desarrollado mecanismos de supervivencia para su transmisión entre los hospederos, para evadir el sistema inmune y para preservar la integridad de su genoma. Su naturaleza friable, es una adaptación para el pasaje entre individuos que se ve favorecida por el coito de larga duración de la especie. La transmisión a piel refleja que estas células han desarrollado mecanismos para sobrevivir en compartimentos externos. Se ha identificado que el 40% de las mutaciones de TVT son causadas por la radiación solar UV (Marchal et al., 1997).

Presentación clínica

El TVT puede colonizar la piel de un hospedero inmunosuprimido, perros callejeros en mal estado nutricional y de salud. Las lesiones macroscópicas son masas o nódulos ulcerados y sangrantes que pueden ser únicos o múltiples. Pueden observarse pacientes que presentan lesiones genitales además de las cutáneas o bien sólo encontrarse las lesiones cutáneas. Las células serían implantadas por mordidas o lamidos, en el caso de sólo observarse las lesiones cutáneas.

Toma de muestras: Las muestras se obtienen por punción de las masas cutáneas. Se debe extremar las medidas para evitar el traspaso accidental a otro individuo. No han sido reportados casos de implantes de TVT en humanos. La naturaleza resistente de esta célula milenaria se ve reflejada en la poca cantidad de células que se rompen cuando se hacen los extendidos.

Morfología citológica: Patrón hiper celular de células redondas, los extendidos son muy celulares, la exfoliación es abundante. Se aprecia gran cantidad de células que parecen agrupadas y pueden presentar una disposición que recuerda a al patrón de exfoliación epitelial. Con 10X es posible visualizar abundantes figuras mitóticas. Las células de TVT son células grandes, con núcleos redondos que pueden apreciarse desplazados a la periferia o centrales. La característica distintiva de esta célula son sus vacuolas claras citoplasmáticas, redondas y uniformes. Se ha sugerido su clasificación de

acuerdo a la morfología en TVT plasmocitoide y TVT linfocitoide (Flórez, Pedraza, Grandi, & Rocha, 2012)(Amaral, Gaspar, Silva, & Rocha, 2004) y esta morfología estaría en relación con la agresividad y resistencia al tratamiento.

Enfermedades de origen histiocítico

Histiocito es un término genérico que es usado para mencionar células dendríticas y macrófagos. Los histiocitos se diferencian a partir de precursores de células madre CD34 en macrófagos y varios linajes de células dendríticas, que abarcan células de Langerhans y células dendríticas intersticiales. Las células de Langerhans se encuentran en los epitelios de la piel y de los tractos alimentarios, respiratorios y reproductivos. Las células dendríticas intersticiales se encuentran en localizaciones perivasculares en muchos órganos excepto el cerebro, pero si se las encuentra en las meninges y el plexo coroideo. Se denominan bajo el nombre de enfermedades de origen histiocítico, a un grupo de trastornos proliferativos no neoplásicos y neoplásicos de las células dendríticas y los macrófagos. Dentro de las proliferaciones no neoplásicas se incluyen el histiocitoma cutáneo benigno, la histiocitosis cutánea de células de Langerhans y la histiocitosis reactiva cutánea y sistémica. Dentro de las proliferaciones neoplásicas, se incluye al sarcoma histiocítico (P. F. Moore, 2014).

1.-Enfermedades histiocíticas derivadas de células de Langerhans

Histiocitoma cutáneo benigno

Es una proliferación benigna de las células de Langerhans ubicadas en la epidermis, que ocurre en pacientes menores a tres años, aunque se la suele diagnosticar en pacientes de mayor edad. La lesión es de crecimiento rápido, única, sobrelevada en forma de domo, alopécica, de color rojo intenso y puede localizarse en el pabellón auricular, en las extremidades y en la cabeza. Estas proliferaciones, involucionan y desaparecen en el transcurso de unos dos a tres meses.

Histiocitosis cutánea de células de Langerhans

Los pacientes desarrollan cientos de lesiones cutáneas, estas lesiones son similares a la lesión única del histiocitoma benigno y van desde nódulos hasta masas, que elevan la epidermis y pueden estar acompañadas de enrojecimiento, alopecia y ulceración. También pueden producirse lesiones en las uniones mucocutáneas y en los tejidos de la cavidad oral. Las lesiones pueden limitarse inicialmente a la piel o afectar a la piel y drenar los ganglios linfáticos. La regresión puede ocurrir de manera lenta, luego de varios meses. El pronóstico es malo cuando están involucrados los linfonódulos. Morfología citológica: Histiocitoma cutáneo benigno e Histiocitosis cutánea de células de Langerhans Las características citológicas son similares en ambos procesos. Hay un patrón hiper celular de células redondas, aunque pueden variar desde extendidos muy celulares y otros con moderada cantidad de células. La población celular posee células redondas de límites bien definidos, el citoplasma es pálido y pueden estar presentes pequeñas vacuolas claras. Los núcleos son redondos y se pueden distinguir algunos que presentan forma arriñonada. Los nucléolos pueden estar ausentes y cuando se visualizan son pequeños. En la fase de regresión estas células se acompañan de linfocitos y linfoplasmocitos.

2.-Enfermedades histiocíticas derivadas de células dendríticas y macrófagos

Histiocitosis reactiva cutánea y sistémica

Esta enfermedad puede localizarse sólo en la piel o estar diseminada afectando a linfonódulos y otros órganos. Es un desorden inflamatorio linfoplasmocítico proliferativo. Cuando ocurre sólo la afección cutánea se aprecian nódulos múltiples cutáneos y subcutáneos de más de 4 cm de diámetro que pueden encontrarse ulcerados. Las lesiones se pueden ubicar en la cara, cuello, nariz, las extremidades, almohadillas plantares, periné y escroto. La forma sistémica, ha sido descrita en varias razas: Boyero de Berna, Rottweiler, Basset Hound, Labrador entre otros. Este desorden

proliferativo generalizado con tendencia afecta la piel, las mucosas nasal y ocular y los linfonódulos periféricos. El principal diagnóstico diferencial es el linfoma cutáneo inflamado no epiteliotrofo de células T (P. F. Moore, 2014)(Albabese, 2017).

Morfología citológica: Los extendidos pueden ser muy celulares o con moderada cantidad de células. Las células son redondas de límites bien definidos, el citoplasma es pálido y pueden estar presentes pequeñas vacuolas claras. Los núcleos son redondos y se pueden distinguir algunos que presentan forma arriñonada. Los nucléolos pueden estar ausentes y cuando se visualizan son pequeños. Estas células se acompañan de linfocitos, linfopasmocitos y neutrófilos recordando al granuloma estéril.

Sarcoma Histiocítico

Esta es una enfermedad neoplásica, que puede ser localizada o generalizada. El sarcoma histiocítico localizado puede desarrollarse en la piel o subcutáneo de los miembros. El sarcoma histiocítico generalizado, se desarrolla de manera simultánea en varios órganos. Dado que las células dentríticas tienen una amplia distribución en el organismo, la neoplasia puede localizarse en cualquier lugar del cuerpo de manera simultánea. Existe una asociación familiar reconocida en el Boyero de Berna y en el Flat-Coated Retriever (Davis & Ostrander, 2014).

Morfología citológica: Es un patrón hiper celular de células redondas que presenta como característica distintiva el marcado pleomorfismo. Se pueden visualizar dos tipos de células que se encuentran en proporciones variables. Una está formada por células redondas, de citoplasmas abundantes, presencia de vacuolas citoplasmáticas, que presentan núcleos redondos indentados con nucléolos prominentes. La población fusiforme presenta también núcleos indentados que pueden ser redondos a ovales. Se pueden encontrar células multinucleadas y células binucleadas. Por tratarse de macrófagos es posible visualizar eritrofagocitosis.

Plasmacitoma extramedular

El plasmacitoma extramedular se caracteriza por una acumulación monoclonal de células

plasmáticas, que ocurre en un único lugar del cuerpo (Kilciksiz, Karakoyun-Celik, Agaoglu, & Haydaroglu, 2012). En la piel de los perros puede localizarse en los dedos, almohadillas plantares, orejas, nariz, labios y en la boca. En los gatos en las extremidades, la cara y la cola (Albabese, 2017). La neoplasia es única, redondeada y rosada. Es una neoplasia de resolución quirúrgica que presenta un buen pronóstico.

Morfología citológica: Existen 5 variedades histológicas pero todas presentan el mismo comportamiento. En la citología se pueden observar plasmacitomas que presentan diferentes grados de diferenciación. Se pueden encontrar células plasmáticas bien diferenciadas, que presentan forma de abanico, con el núcleo redondo ubicado en el vértice. Se distingue una palidez perinuclear en el citoplasma, es un halo claro que representa el sistema de Golgi. Pueden observarse células multinucleadas y también células binucleadas. Estas células son productoras de inmunoglobulinas, por lo cual en algunas muestras puede evidenciarse en el fondo, una sustancia amorfa, fibrilar y rosada (amiloide).

Conclusiones

Dentro del patrón hiper celular de células redondas, se engloban 5 tipos de neoplasias. Con experiencia es posible distinguir citológicamente entre ellas. Sin embargo, la histopatología siempre debe ser realizada como diagnóstico confirmativo.

Referencias

1. Affolter, V. K., Gross, T. L., & Moore, P. F. (2009). Indolent cutaneous T-cell lymphoma presenting as cutaneous lymphocytosis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 20(5–6), 577–585.
2. Albabese, F. (2017). *Canine and Feline Skin Cytology*. Springer.
3. Amaral, A. S., Gaspar, L. F. J., Silva, S. B., & Rocha, N. S. (2004). Diagnóstico citológico do tumor venéreo transmissível na região de Botucatu, Brasil (estudo descritivo : 1994-2003). *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 99(551), 167–171.

4. Davis, B. W., & Ostrander, E. A. (2014). Domestic dogs and cancer research: A breed-based
5. genomics approach. *ILAR Journal*, 55(1), 59–68.
6. Flórez, M. M., Pedraza, F., Grandi, F., & Rocha, N. S. (2012). Cytologic subtypes of canine transmissible venereal tumor. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(1), 4–5.
7. Fontaine, J., Heimann, M., & Day, M. J. (2010). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: A review of 30 cases. *Veterinary Dermatology*, 21(3), 267–275.
8. Kilciksiz, S., Karakoyun-Celik, O., Agaoglu, F. Y., & Haydaroglu, A. (2012). A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *TheScientificWorldJournal*, 2012, 895765.
9. Marchal, T., Chabanne, L., Kaplanski, C., Rigal, D., & Magnol, J. P. (1997). Immunophenotype of the canine transmissible venereal tumour. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 57(1–2), 1–11.
10. Moore, P. F. (2014). A Review of Histiocytic Diseases of Dogs and Cats. *Veterinary Pathology*, 51(1), 167–184.
11. Moore, P. F., Affolter, V. K., & Keller, S. M. (2013). Canine inflamed nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: A diagnostic conundrum. *Veterinary Dermatology*, 24(1).

MASTOCITOMA Para entender la citología hay que conocer la presentación clínica.

Laura Denzoin DMV, PhD

Profesora Adjunta Patología General FCV- UNICEN
Argentina

Correspondencia: lauradenzoin@gmail.com

El mastocitoma cutáneo es el tumor maligno más frecuente de la piel de los perros. Esta neoplasia tiene una fama por su comportamiento rebelde e impredecible. El conocimiento de su comportamiento biológico, sus características anatomopatológicas y genéticas permite predecir con mayor exactitud su comportamiento clínico y en consecuencia establecer estrategias terapéuticas acordes al tipo tumoral. Es el diagnóstico diferencial de toda masa o lesión cutánea.

“Toda masa cutánea debe ser considerada un mastocitoma hasta que la citología demuestre lo contrario.”

El mastocitoma cutáneo se origina a partir de la proliferación neoplásica de los mastocitos localizados en la dermis y el tejido subcutáneo. Los mastocitos pueden ser reconocidos en los tejidos por sus gránulos citoplasmáticos que se caracterizan por su metacromacia al ser teñidos con azul de toluidina. Los gránulos almacenan histamina, heparina, factores quimiotácticos para eosinófilos, citoquinas, proteasas y derivados del ácido araquidónico. Todas estas sustancias, actúan como mediadores químicos en la respuesta inflamatoria e inmunomediada. La degranulación produce la liberación extracelular estas sustancias bioactivas. Los estímulos para la degranulación pueden ser físicos y químicos tales como el calor, traumatismos y toxinas; otro estímulo para la degranulación es la respuesta inmune a través de la unión de IgE a receptores celulares (Dobson & Scase, 2007).

“La liberación de las sustancias bioactivas almacenadas en los gránulos provocan los signos locales y sistémicos del tumor.”

Predisposición genética

Las razas con mayor predisposición citadas dependen de la casuística local y en algunos casos algunas razas pueden encontrarse sobre representadas. Las razas más predispuestas son Boxer, Boston Terrier, Fox Terriers, Bulldog Inglés, Dachshunds, Labrador Retriever, Golden Retriever, Beagle, Pugs, Schnauzer, Shar-Pei, Rodesiano y Weimaraner (Welle, Bley, Howard, & Rüfenacht, 2008). Estudios de asociación del genoma completo han identificado genes ligados a mastocitoma en Labrador Retriever (Hayward et al., 2016) como así también en el Golden Retriever (Davis & Ostrander, 2014). Los datos en nuestro archivo, indican una mayor predisposición en Labrador Retriever y Boxer respecto a otras razas y mestizos.

Presentación clínica

a) Apariencia macroscópica y localización de las lesiones

La apariencia macroscópica de los mastocitomas es muy variable y pueden mimetizar cualquier otro tumor o cualquier otra condición cutánea. Se localizan con mayor frecuencia en el tronco, seguido por las extremidades y luego cabeza y cuello. También pueden localizarse, en el escroto, el periné y la cola. La mayoría de los mastocitomas no son pigmentados, pero en ocasiones se pueden presentar como nódulos hiperpigmentados y edematosos. Los mastocitomas suelen acompañarse de edema e inflamación del tejido que los rodea. Las lesiones en distal de los miembros pueden simular un granuloma acral por lamido. La palpación produce la liberación de las sustancias bioactivas que se encuentran almacenadas en sus gránulos, con la consecuente vasodilatación, edema y eritema local conocido como signo de Darier (Blackwood et al., 2012).

b) Formas de presentación

Además de la variación en la apariencia macroscópica, también existen varias formas de presentación clínica:

✓ Mastocitoma cutáneo bien diferenciado: En un tumor solitario, de crecimiento lento, elástico a la palpación, alopecico y no se encuentra ulcerado. Este tumor puede tener meses de evolución (Dobson & Scase, 2007) (Blackwood et al., 2012)

✓ Mastocitoma subcutáneo: Son tumores blandos a la palpación. Estos tumores se ven y se palpan como lipomas (Blackwood et al, 2012) y esto hace que muchas veces sean mal interpretados.

✓ Mastocitoma cutáneo escasamente diferenciado: Son lesiones de crecimiento rápido, ulceradas y pruriginosas que causan irritación y se pueden rodear de nódulos satélites (Thamm, Mauldin, & Vail, 1999) (Blackwood et al., 2012).

✓ Mastocitoma múltiple primario: Entre el 5 y el 25% de los perros desarrollan mastocitomas múltiples que pueden aparecer de manera sincroniza o secuencialmente (Seguin et al, 2001; Murphy et al, 2006; Thamm and Vail, 2007). Las razas más susceptibles para desarrollar mastocitomas múltiples son Boxer, Pug, Weimaraner, Golden Retriever y Shar Pei (Murphy et al, 2006). Esta presentación clínica no debe ser confundida con el mastocitoma cutáneo escasamente diferenciado con lesiones satelitales.

c) Signos paraneoplásicos en el mastocitoma

Los signos paraneoplásicos se relacionan con la liberación de las sustancias bioactivas. La liberación de estas moléculas tiene efectos locales y sistémicos.

✓ Efectos locales

Localmente estas sustancias producen edema, ulceración y tumefacción alrededor del tumor. Las enzimas proteolíticas pueden provocar úlceras y causar retraso en la cicatrización de la herida luego de la escisión quirúrgica de la masa tumoral (Mullins et al, 2006; Dobson and Scase, 2007; Thamm and Vail, 2007). La histamina se une a receptores H1 y H2 en los macrófagos, provocando la liberación del factor supresor

fibroblástico que disminuye la fibroplasia durante el proceso de cicatrización, contribuyendo así al retraso de la cicatrización (Thamm and Vail, 2007). La heparina produce hemorragia local, siendo una complicación frecuente luego de la biopsia y

durante la cirugía debido a sus efectos anticoagulantes (Thamm and Vail, 2007; O'Keefe et al, 1987).

✓ Efectos a nivel sistémico

Los efectos sistémicos más comunes son los signos gastrointestinales. La histamina estimula los receptores gástricos H2, provocando hipersecreción de ácido clorhídrico e hipermotilidad gástrica (Fox et al, 1990). Los efectos sistémicos sólo se observan en los mastocitomas de alto grado, ya que sus células poseen entre 25 a 50 veces más cantidad de histamina que los mastocitos normales. Los pacientes afectados por estos mastocitomas, tienen elevadas concentraciones de histamina en plasma y menor concentración de gastrina, lo cual incrementa la secreción de ácido gástrico. La consecuencia es la ulceración gástrica que se manifiesta con vómitos, melena, anemia y dolor abdominal (Dobson and Scase, 2007; Welle et al, 2008; Blackwood et al, 2012).

d. Comportamiento clínico:

La apariencia macroscópica de los mastocitomas se relaciona con su comportamiento clínico y su grado histológico. Los signos clínicos listados a continuación, sugieren un comportamiento agresivo (Mullins et al, 2006; Thamm and Vail, 2007).

- Crecimiento rápido
- Irritación local e inflamación
- Infiltración local y escasa demarcación de sus límites
- Ulceración
- Nódulos satélites
- Presencia de signos paraneoplásicos

Diagnóstico y estadificación

Biopsia por aspiración con aguja delgada

Como toda masa tumoral, el diagnóstico se inicia con una biopsia con aguja delgada (BAD). En el caso del mastocitoma, la citología tiene una certeza diagnóstica del 92 al 96% (Baker-Gabb et al, 2003). Los mastocitos exfolian fácilmente de la masa tumoral y son fácilmente reconocidos por sus gránulos. La citología muestra células redondas con

gránulos citoplasmáticos que pueden variar en tamaño y cantidad según el grado tumoral. Se puede utilizar Azul de Toluidina para visualizar los gránulos, en cuyo caso se tiñen de una tonalidad roja.

Histopatología

Una vez realizado el diagnóstico de mastocitoma por citología, el siguiente paso es realizar la histopatología a partir de biopsias incisionales o excisionales. En la mayoría de los casos, se realiza a partir de la escisión quirúrgica de la masa tumoral. En estas muestras se puede determinar el grado histológico y evaluar los márgenes quirúrgicos.

“Para diagnóstico histopatológico se debe enviar la masa tumoral entera y sus márgenes y solicitar que se informe el grado y la evaluación de los márgenes quirúrgicos”

Pronóstico del comportamiento clínico

Ningún factor por si solo puede predecir el comportamiento biológico del mastocitoma o la respuesta al tratamiento. El pronóstico se basa en la suma de varios factores entre los cuales se incluye la determinación del grado tumoral por histopatología, factores clínicos y como herramienta más reciente la expresión de marcadores de proliferación y la evaluación de mutaciones en c-kit y la expresión de KIT (Sledge, Webster, & Kiupel, 2016).

Determinación del grado tumoral

El mastocitoma se ha descrito como un tumor impredecible, en los últimos años, varios estudios han establecido que los sistemas de gradación tumoral usados hasta el momento no han sido efectivos para predecir fehacientemente el comportamiento de los mastocitomas (Northrup y col, 2005; Kiupel y col, 2011). El sistema de Patniak y col, es el más utilizado para determinar el grado de los mastocitomas cutáneos (Patniak y col, 1984). Este sistema establece tres grados para el mastocitoma: El mastocitoma grado I corresponde al más diferenciado, el grado II es el de diferenciación intermedia y el grado III es el

pobremente diferenciado o nanoplásico. La tabla 1 muestra los criterios histológicos utilizados para cada uno de los grados. Según este sistema se ha propuesto el comportamiento de cada grado tumoral en el mastocitoma. En un extremo se encuentran los mastocitomas grado I que tienen un crecimiento lento y menos del 10% son capaces de hacer metástasis. En el otro, están los mastocitomas grado III, que tienen un comportamiento muy agresivo, más del 80% hacen metástasis y causan la muerte del paciente (Welle et al, 2008). El comportamiento de los mastocitomas tipo II es muy variable, desde curar luego de la cirugía hasta realizar metástasis.

Tabla 1. Criterios histológicos para determinación del grado de mastocitomas cutáneos

(Patniak y col, 1986).

Grado	Criterios histológicos
I Bien diferenciado	Células redondas monomórficas con citoplasma definido. Gránulos intracitoplasmáticos de tamaño medio. Sin figuras mitóticas. Grupos compactos de células confinadas a la dermis.
II Diferenciación intermedia	Algunas células pleomórficas redondas a ovales. Algunas células tienen citoplasmas definidos. Gránulos intracitoplasmáticos grandes e hiperromáticos, pero otros finos. Puede encontrarse áreas de edema o necrosis. Hasta 2 figuras mitóticas por campo de 400X. El tumor infiltra la dermis profunda o el tejido subcutáneo.
III Poco diferenciado	Nidos densos de células pleomórficas con citoplasma no definido. Gránulos finos o ausentes. 3 a 6 figuras mitóticas por campo de 400X. Áreas de edema, necrosis y ulceración. El tumor infiltra la dermis profunda o el tejido subcutáneo.

Si bien este sistema es ampliamente utilizado, hay inconvenientes para estandarizar el criterio. La determinación del grado histológico en este sistema está basado en el uso de parámetros objetivos como invasión, celularidad y morfología celular y se ha demostrado una variación significativa entre los observadores para determinar el grado tumoral en el mastocitoma (Kiupel y col, 2011). Varios reportes muestran que distintos observadores tienden a asignar diferente grado al mismo tumor, con una tendencia a sobreestimar el mastocitoma grado II. En un trabajo reciente (Kiupel y col, 2011), realizado conjuntamente con varias instituciones y con la participación de 28 patólogos veterinarios, se propuso la utilización de un nuevo sistema para determinar el grado histológico de los mastocitomas. Este sistema permitiría predecir con mayor precisión el comportamiento biológico y solo tienen en cuenta las características morfológicas de las células. El sistema propone dos grados para el mastocitoma : Bajo y alto. El diagnóstico de

mastocitoma de alto grado se basa en la presencia de al menos uno de los criterios que se pueden visualizar en la Tabla 2. Todos los demás mastocitomas son considerados de bajo grado. De acuerdo con este sistema, los mastocitomas de alto grado estuvieron significativamente asociados con metástasis a corto plazo, recidivas y bajo tiempo de supervivencia. Este nuevo sistema de clasificación sería más exacto para predecir el comportamiento de los mastocitomas (Blackwood y col, 2012).

Tabla 2. Criterios histológicos para determinación del grado de mastocitomas cutáneos. En este sistema el diagnóstico de mastocitoma de alto grado está basado en la presencia de uno de los siguientes criterios (Krupel y col, 2011).

Grado	Criterios histológicos
Alto	Al menos 7 figuras mitóticas en 10 campos consecutivos de 400X en área más activa Al menos 3 células multinucleadas (Más de 3 núcleos) en 10 campos consecutivos de 400X. Al menos 3 núcleos de morfología atípica en 10 campos consecutivos de 400X. Kariomegalia (Al menos el 10 % de las células posee núcleos con diámetro del doble del tamaño)
Bajo grado	Los tumores que no poseen ninguno de los criterios anteriores son considerados de bajo grado.

Factores clínicos pronósticos

Factores clínicos tales como crecimiento rápido, irritación local e inflamación, ulceración, presencia de signos paraneoplásicos sugieren un comportamiento más agresivo (Blackwood y col, 2012, Welle y col, 2008). La localización anatómica también está relacionada con el comportamiento del mastocitoma, se ha reportado que los tumores ubicados en las uniones mucocutáneas, en los espacios interdigitales y en la zona perianal tienen un comportamiento clínico más agresivo, pero nuevos estudios sugieren que el mal pronóstico asociado a estas localizaciones estarían asociados a la dificultad de realizar una adecuada resección quirúrgica (Cahalane y col, 2004; Sfiligoi y col, 2005)

Estadificación tumoral

Una vez realizado el diagnóstico el paso que sigue es la estadificación tumoral para determinar la extensión de la enfermedad. El sistema de estadificación de la Organización Mundial de la Salud, establece cuatro estadios para el mastocitoma del perro. Este sistema ha sido cuestionado por varios autores ya que resulta confuso para la determinación del estadio III ya que

combina múltiples nódulos con tumor infiltrante (Dobson, 2004; Dobson y Scase, 2007; Murphy y col, 2006; Mcniel y col, 2006). Como consecuencia algunos pacientes estarían erróneamente clasificados en el estadio III y estarían recibiendo una terapia más agresiva de lo necesario (Dobson y Scase, 2007).

El mastocitoma metastatiza hacia los linfonódulos regionales, el hígado, el bazo y la médula ósea. Para determinar el estadio clínico es necesario realizar BAD de los linfonódulos y diagnóstico por imágenes de tórax y abdomen.

El documento de consenso Europeo sobre mastocitomas en perro y gato (Blackwood y col, 2012) estableció un algoritmo de trabajo para la estadificación del mastocitoma. Se recomienda la estadificación clínica completa sólo en los animales en los que se ha diagnosticado un mastocitoma de alto grado por citología.

Factores pronósticos

- Localización tumoral: Los tumores ubicados en el lecho ungueal, la cavidad oral, hocico, región inguinal, prepucio y uniones mucocutáneas tienen peor pronóstico.
- Apariencia tumoral: Ulceración, eritema o prurito tienen peor pronóstico.
- Signos sistémicos: Vómitos, melena, eritema están asociados a tumores de alto grado y tienen peor pronóstico.
- Predisposición racial: Los Shar Pei pueden desarrollar mastocitomas a edad temprana y son tumores frecuentemente agresivos.
- Estadio clínico: El estadio I posee buen pronóstico luego de la resección quirúrgica. La recurrencia luego de cirugía está asociada con un mal pronóstico.
- Tamaño tumoral y velocidad de crecimiento: Mayor tamaño en un período corto de tiempo está asociado a un mal pronóstico.
- Presencia de enfermedad metastásica: Metástasis en ganglio local y luego a bazo (46%), hígado(41%) y otros órganos.

Referencias

1. Abadie JJ, Amardeilh MA and Delverdier ME. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumours from dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999; 215: 1629–1634.
2. Baker-Gabb M, Hunt GB, France MP. Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. *Australian Veterinary Journal* 2003; 81: 732–8.
3. Blackwood, L., Murphy, S., Buracco, P., De Vos, J. P., De Fornel-Thibaud, P., Hirschberger, J., ... Argyle, D. J. (2012). European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 1–29.
4. Brocks BA, Neyens IJ, Teske E, Kirpensteijn J. Hypotonic water as adjuvant therapy for incompletely resected canine mast cell tumors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Vet Surg.* 2008 Jul;37(5):472-8.
5. Brønden LB, Eriksen T and Kristensen AT .Mast cell tumours and other skin neoplasia in Danish dogs - data from the Danish Veterinary Cancer Registry. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2010, 52:6.
6. Cahalane AK, Payne S, Barber LG, Duda LE, Henry CJ, Mauldin GE, Frimberger AE, Cotter SM, Moore AS. Prognostic factors for survival of dogs with inguinal and perineal mast cell tumors treated surgically with or without adjunctive treatment: 68 cases (1994-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2004 Aug 1;225(3):401-8.
7. Dobson JM, Scase TJ. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 2007; 48: 424–31.
8. Dorn CR, Taylor DO, Schneider R, Hibbard HH, Klauber MR: Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *J Natl Cancer Inst* 1968, 40:307-318
9. Fox LE, Rosenthal RC, Twedt DC, Dubielzig RR, Macewen EG and Grauer GF. Plasma histamine and gastrin-concentrations in 17 dogs with mast-cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1990; 4: 242–246.
10. Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2005;6:135–142.
11. Galli SJ, Maurer M, Lantz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. *Current Opinion in Immunology* 1999; 11: 53–9.
12. Gerdes J, Becker MHG, Key G, et al. Immunohistological detection of tumour growth fraction (Ki-67 antigen) in formalin-fixed and routinely processed tissues . *Pathol* 1992;174:1685-7.
13. Govier SM. Principles of treatment for mast cell tumors. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 2003; 18: 103–6.
14. Huntley JF. Mast cells and basophils: a review of their heterogeneity and function. *Journal of Comparative Pathology* 1992; 107: 349–72.
15. Kaldrymidou H, Leontides L, Koutinas AF, Saridomichelakis MN, Karayannopoulou M: Prevalence, distribution and factors associated with the presence and the potential for malignancy of cutaneous neoplasms in 174 dogs admitted to a clinic in northern Greece. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2002, 49:87-91
16. Kiupel M, Webster JD, Bailey KL, Best S, DeLay J, Detrisac CJ, Fitzgerald SD, Gamble D, Ginn PE, Goldschmidt MH, Hendrick MJ, Howerth EW, Janovitz EB, Langohr I, Lenz SD, Lipscomb TP, Miller MA, Misdorp W, Moroff S, Mullaney TP, Neyens I, O'Toole D, Ramos-Vara J, Scase TJ, Schulman FY, Sledge D, Smedley RC, Smith K, W Snyder P, Southorn E, Stedman NL, Steficek BA, Stromberg PC, Valli VE, Weisbrode SE, Yager J, Heller J, Miller R. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet Pathol.* 2011 Jan;48(1):147-55
17. Linden MD, Torres FX, Kubus J, Zarbo RJ. Clinical application of morphologic and immunocytochemical assessments of cell

- proliferation. *American Journal of Clinical Pathology* 1992; 97:54–13
18. Maiolino P, Cataldi M, Paciello O, Restucci B, De Vico G. Nucleomorphometric analysis of canine cutaneous mast cell tumours. *J Comp Pathol.* 2005 Aug-Oct;133(2-3):209-11
 19. McNiel EA, Prink AL, O'Brien TD. Evaluation of risk and clinical outcome of mast cell tumours in pug dogs. *Veterinary and Comparative Oncology* 2006; 4: 2–8.
 20. Mullins MN, Dernell WS, Withrow SJ, Ehrhart EJ, Thamm DH, Lana SE. Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2006; 228: 91–5.
 21. Murphy S, Sparkes AH, Blunden AS, Brearley MJ and Smith KC. Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous MCTs. *The Veterinary Record* 2006; 158: 287–291.
 22. Ogura S, Abe S, Sukoh N et al. Correlation between nucleolar organizer regions visualized by silver staining and the growth rate in lung adenocarcinoma. *Cancer* 1992; 70: 63–8.
 23. O'Keefe DA, Couto CG, Burke-Schwartz C. Systemic mastocytosis in 16 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1987; 1: 75–80
 24. Pakhrin B, Kang MS, Bae IH, Park MS, Jee H, You MH, Kim JH, Yoon BI, Choi YK, Kim DY: Retrospective study of canine cutaneous tumors in Korea. *J Vet Sci* 2007, 8:229-236
 25. Patnaik AK, Ehler WJ and MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumour: Morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary Pathology* 1984; 21: 469–474.
 26. Rodewald HR, Dessing M, Dvorak AM, et al. Identification of a committed precursor for the mast cell lineage. *Science.* 1996;271:818–822.
 27. Romansik EM, Reilly CM, Kass PH, Moore PF, London CA. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol.* 2007 May;44(3):335-41.
 28. Romansik EM, Reilly CM, Kass PH, Moore PF, London CA. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol.* 2007 May;44(3):335-41.
 29. Davis, B. W., & Ostrander, E. A. (2014). Domestic dogs and cancer research: A breed-based genomics approach. *ILAR Journal*, 55(1), 59–68.
 30. Dobson, J. M., & Scase, T. J. (2007). Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48(8), 424–431.
 31. Hayward, J. J., Castelhana, M. G., Oliveira, K. C., Corey, E., Balkman, C., Baxter, T. L., ... Boyko, A. R. (2016). Complex disease and phenotype mapping in the domestic dog. *Nature Communications*, 7, 10460.
 32. Sledge, D. G., Webster, J., & Kiupel, M. (2016). Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *The Veterinary Journal*, 215, 1–12.
 33. Thamm, D. H., Mauldin, E. a, & Vail, D. M. (1999). Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor--41 cases (1992-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 13, 491–497.
 34. Welle, M. M., Bley, C. R., Howard, J., & Rüfenacht, S. (2008). Canine mast cell tumours: A review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Veterinary Dermatology*, 19(6), 321–339.
 35. Scase TJ, Edwards D, Miller J, Henley W, Smith K, Blunden A, Murphy S. Canine mast cell tumours: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006; 20: 151–158.
 36. Seguin B, Leinman NF, Bregazzi VS, Ogilvie GK, Powers BE, Dernell WS, Fettman MJ and Withrow SJ. Clinical outcome of dogs with grade-II mast cell tumours treated with surgery alone: 55 cases. (1996–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001; 218: 1120–1123

37. Sfiligoi G, Rassnick KM, Scarlett JM, Northrup NC, Gieger TL. Outcome of dogs with mast cell tumors in the inguinal or perineal region versus other cutaneous locations: 124 cases (1990-2001). *J Am Vet Med Assoc.* 2005 Apr 15;226(8):1368-74.
38. Strefezzi R. DE F., Xavier J. G., Catao-Dias J. L. Morphometry of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet Pathol* 40:268–275 (2003)
39. Thamm DH, Vail DM. Mast cell tumors. In: *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, ed. Withrow SJ, Vail DM, 4th edn. St Louis, MO: Saunders Elsevier, 2007: 402–24.
40. Vascellari M, Giantin M, Capello K, Carminato A, Morello EM, Vercelli A, Granato A, Buracco P, Dacasto M, Mutinelli F. Expression of Ki67, BCL-2, and COX-2 in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors: Association With Grading and Prognosis. *Vet Pathol.* 2012 Jun 6.
41. Valent, P.; Spanblochl, E.; Sperr, W. R.; Sillaber, C.; Zsebo, K. M.; Agis, H.; Strobl, H.; Geissler, K.; Bettelheim, P.; Lechner, K.: Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit-ligand in long-term culture. *Blood* 1992; 80: 2237-2245.
42. van Diest P J, Brugal G, Baak J P . Proliferation markers in tumours: interpretation and clinical value. *J Clin Pathol.* 1998 October; 51(10): 716–724.
43. Webster JD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Miller RA, Kaneene JB, Kiupel M. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. *Vet Pathol.* 2007 May;44(3):298-308.

Identificación del mastocitoma de alto grado

Laura Denzoin DMV, PhD

Profesora Adjunta Patología General FCV- UNICEN
Argentina

Correspondencia: lauradenzoin@gmail.com

El diagnóstico citológico de mastocitoma es sencillo, la citología tiene una certeza diagnóstica del 92 al 96% para esta neoplasia (Baker-Gabb et al, 2003). Los mastocitos exfolian abundantemente de la masa tumoral y son fácilmente reconocidos por sus gránulos en la observación microscópica. La citología muestra células redondas con gránulos citoplasmáticos que pueden variar en tamaño y cantidad según el grado tumoral. Los extendidos de los mastocitomas presentan un patrón celular hiper celular de células redondas separadas entre sí que se caracteriza por la presencia de gránulos intracitoplasmáticos. Hay que considerar que, en algunos mastocitomas que poseen abundante fibroplasia, los mastocitos no suelen ser tan abundantes y la población celular es moderada. Las siguientes características y células son frecuentemente encontradas y permiten la identificación del mastocitoma:

Mastocitoma: patrón hiper celular de células redondas separadas entre sí

- ✓ Granulaciones citoplasmáticas que varían en densidad y tamaño
- ✓ Las muestras contienen variable número de eosinófilos
- ✓ Las muestras pueden contener fibroblastos
- ✓ El fondo puede presentar colágeno hialinizado y granulaciones dispersas

Características citológicas

- ✓ Granulaciones
- Las células pueden presentar grados variables de granulaciones citoplasmáticas. Las granulaciones pueden ser densas, estar presentes en mucha cantidad y oscurecer el núcleo, a veces, las granulaciones toman el colorante por presentar mayor afinidad y los núcleos se visualizan azul pálido

en el centro de la célula. El otro extremo de presentación es la presencia de escasa cantidad de granulaciones citoplasmáticas finas que son difíciles de visualizar.

✓ Eosinófilos

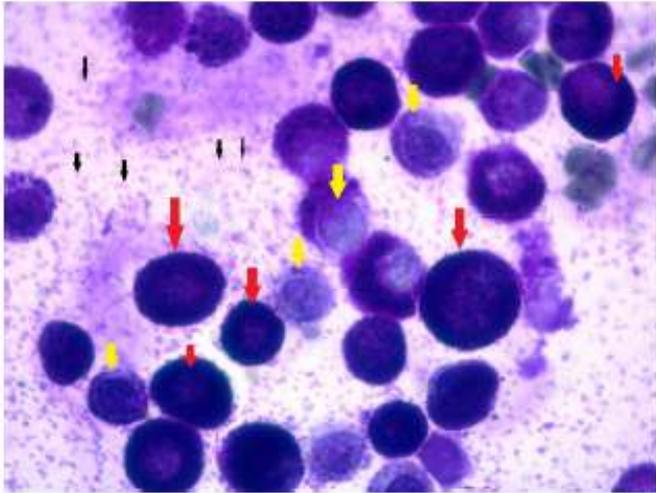
En los mastocitomas, siempre es posible hallar un número variable de eosinófilos. Estas células son atraídas por factores quimiotácticos liberados por los mastocitos. Los eosinófilos son leucocitos polimorfonucleares con núcleos que presentan grado variable de lobulaciones, la característica morfológica más importante para su identificación son sus gránulos citoplasmáticos rosados a rojos. La cantidad de eosinófilos presentes en las muestras es variable, pueden ser escasos a abundantes. Es importante no confundir su presencia con el Patrón inflamatorio eosinofílico.

✓ Fibroblastos

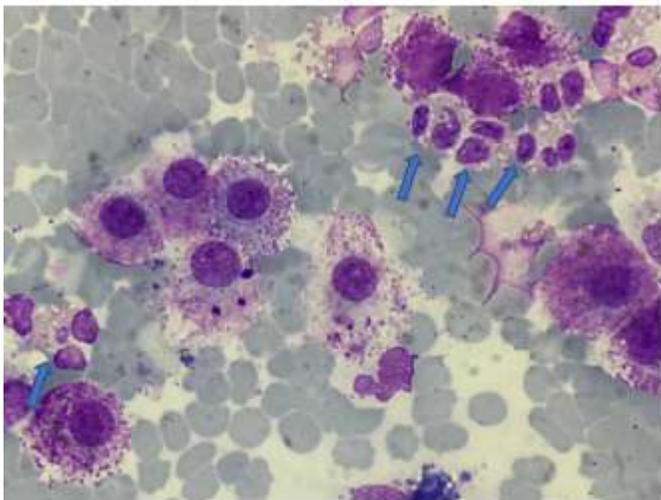
En las muestras de mastocitomas es posible encontrar fibroblastos reactivos. Los mastocitomas poseen grados variables de fibroplasia, por lo tanto, los fibroblastos son comunes en los extendidos citológicos. Estas células se visualizan fusiformes, con núcleos ovales, son grandes y se tiñen de azul intenso. Si están en mucha cantidad pueden ser interpretadas como derivadas de una neoplasia de células mesenquimáticas. Generalmente se las encuentra intercaladas en medio de un grupo de mastocitos.

✓ Fondo

El fondo de los extendidos puede presentar un grado variable de granulaciones púrpuras libres que provienen de la ruptura de las células al realizar el extendido. También es posible hallar en el fondo cantidades variables de fibras colágenas, que se tiñen rosadas que se aprecian anchas y a que en esta neoplasia puede ocurrir colagenolisis por la liberación de sustancias desde los mastocitos y desde los eosinófilos.



Extendido tomado con punción con aguja delgada. Se aprecian mastocitos bien diferenciados, con citoplasmas cargados de granulaciones que impiden visualizar el núcleo (flechas rojas). También se observan mastocitos con menor cantidad de gránulos en los cuales puede distinguirse la presencia del núcleo central (flechas amarillas). En el fondo del extendido se aprecian granulaciones libres (flechas negras). Mastocitoma de bajo grado 100x. Giemsa.



Extendido tomado con punción con aguja delgada. Se aprecian mastocitos bien diferenciados donde es posible la visualización de los núcleos. Se aprecian numerosos eosinófilos (Flechas). Mastocitoma de bajo grado 100x. Giemsa.

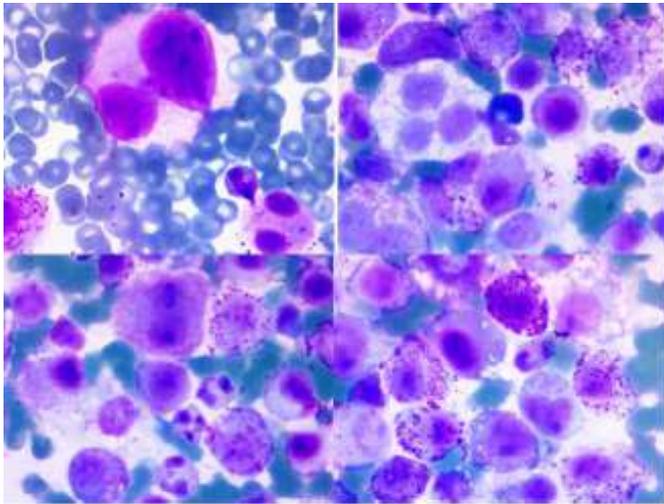
¿Es posible identificar por citología el mastocitoma de alto grado?

El nuevo sistema de Kiupel (Kiupel et al., 2011), es una clasificación histológica de dos niveles que fue desarrollada por dos razones. Una de ellas, fue para eliminar el nebuloso grado II del sistema de Patnaik y la otra, para disminuir la variación inter-observador. El sistema de Kiupel se basa de manera exclusiva en las características morfológicas de las células proliferantes. Si alguno de los siguientes hallazgos está presente, el mastocitoma es considerado de alto grado, mientras que los mastocitomas que carecen de todos estos hallazgos son de bajo grado.

- ✓ Cariomegalia (variación de 2 veces en diámetros nucleares en más del 10% de las células neoplasias)
- ✓ Más de 7 figuras mitóticas en 10 campos de 400X
- ✓ Mas de 10 células multinucleadas en 10 campos de 400X
- ✓ Presencia de más de 3 núcleos extraños en 10 campos de 400X

Si bien ningún sistema de clasificación está asociado con 100% de precisión en la predicción del comportamiento biológico de una neoplasia, este sistema tiene un alto valor pronóstico y una mínima variabilidad Inter-observador llegando al 96,8% de acuerdo en luego de la observación de la misma muestra por diferentes patólogos. (Kiupel et al., 2011)(Scarpa, Sabattini, & Bettini, 2016) .

Estos criterios usados para establecer el grado histológico en el sistema de dos grados son criterios que pueden fácilmente ser evaluados en las muestras citológicas: cariomegalia, número de figuras mitóticas, multinucleación y núcleos aberrantes. La determinación citológica del grado en muestras de mastocitomas es un fuerte predictor y tiene un fuerte correlato con el sistema de clasificación histológica de dos grados (Camus et al., 2016). El sistema de gradación citológica propuesto por Camus propone el siguiente algoritmo para la determinación del grado por citología:



Cuatro fotografías correspondientes al mismo extendido de un mastocitoma de alto grado: Las células son pobremente granuladas. Se aprecia también pleomorfismo nuclear, células binucleadas y trinucleadas. La anisocariosis es evidente.

Este sistema propuesto se correlaciona tanto con la sobrevida como con el sistema de gradación histopatológica de Kuipel. Los mastocitomas de bajo grado citológico tuvieron sobrevidas prolongadas y no fueron histológicamente clasificados de alto grado (Camus et al., 2016). Si bien este algoritmo resulta de mucha utilidad para la identificación de mastocitomas de alto por citología, la dificultad puede presentarse en la identificación de mastocitomas de alto grado cuando estos son muy granulados, ya que no se pueden visualizar los núcleos (Scarpa et al., 2016).

Otros métodos complementarios

La punción con aguja fina es el método de diagnóstico inicial para el mastocitoma. El grado histológico es la piedra angular en el pronóstico del

mastocitoma y se realiza luego de la resección quirúrgica. Existen otros métodos para complementar la información e identificar aquellos mastocitomas que tendrán un comportamiento agresivo y ayudar en la selección del tratamiento adecuado. Estos métodos incluyen índice de proliferación, evaluación en mutaciones de c-kit por PCR, expresión de KIT y estadio clínico de la enfermedad (Scarpa et al., 2016). Por el momento, la puesta a punto de estas metodologías no se encuentran disponibles en todos los laboratorios. De todas ellas las que están ampliamente distribuidas son la citología, la histopatología, el índice de proliferación y por supuesto la estadificación clínica.

Referencias

1. Camus, M. S., Priest, H. L., Koehler, J. W., Driskell, E. A., Rakich, P. M., Ilha, M. R., & Krimer, P. M. (2016). Cytologic Criteria for Mast Cell Tumor Grading in Dogs With Evaluation of Clinical Outcome. *Veterinary Pathology*, 53(6), 1–7.
2. Kiupel, M., Webster, J. D., Bailey, K. L., Best, S., DeLay, J., Detrisac, C. J., ... Miller, R. (2011). Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*, 48(1), 147–55.
3. Scarpa, F., Sabattini, S., & Bettini, G. (2016). Cytological grading of canine cutaneous mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(3), 245–251.