

Caso Clínico: Mastocitoma nasal en un perro.

Case Report: Nasal mast cell tumor in a dog.

Angélica Pinchetti MV MSc¹, Rodrigo Crossley MV Dip Ped Educ Sup, Scarlett Lyon MV MSc.

Recibido : 11 – 01 – 2015

Aceptado : 14 – 11 – 2015

Resumen

Se describe el caso clínico de un Chihuahua, macho, de 13 años de edad, que ingresó por una segunda opinión de una masa localizada en la zona mucocutánea nasal izquierda con un curso de tres semanas. El estudio histopatológico (incisional) diagnosticó mastocitoma de bajo grado. Se realizó la extracción con bordes amplios de toda la nariz; aunque su estudio histopatológico (escisional) concluyó que los bordes de la muestra estaban comprometidos. También, en el aspirado con aguja fina del linfonodo regional ipsilateral, se encontró metástasis. Como la dueña no accede a una nueva intervención de la zona, se realizó quimioterapia con el protocolo de Vinblastina cada siete días y Prednisona una vez al día por cuatro ciclos para luego ocupar Vinblastina cada dos semanas y Prednisona a días alternos por seis ciclos más. El paciente, a pesar de tener una recidiva de la linfoadenopatía tres semanas después del comienzo de la quimioterapia, no presentó signos de metástasis ni recidivas después de los siete meses, superando las expectativas de sobrevida.

Palabras claves: Mastocitoma, metástasis, quimioterapia.

Abstract:

The clinical case of a Chihuahua is described, male, 13 years old, was admitted for a second opinion of a mass located in the mucocutaneous nasal left zone with a course of three weeks. Histopathology (incisional) was performed diagnosing a low grade mast cell tumor. Surgery was done with wide margins of the whole nose; excisional histopathology concluded that margins were incomplete. Also, fine needle aspiration of the ipsilateral regional lymph node showed metastasis. Since the owner didn't agree to do surgery again, chemotherapy was started with Vinblastine every seven days and Prednisone once a day for four cycles then, Vinblastine every two weeks and Prednisone every other day for six more cycles. The patient, in spite of having a recurrence of the lymphadenopathy three weeks after starting chemotherapy, did not present signs of metastasis or recurrence of the mass after seven months, overcoming survival expectations.

Key words: mast cell tumor, metastasis, chemotherapy.

¹ Programa de Magíster en Ciencias Médico Veterinarias, Universidad Santo Tomás. Santiago, Chile

Introducción

Los mastocitos se originan en la médula ósea a partir de una línea hematopoyética pluripotencial y evolucionan condicionados por una hemopoyetina llamada factor de células pluripotenciales o ligando c-kit. En un 15% a 40% de los mastocitomas, se altera la expresión en el receptor c-kit, indicando que la pérdida en la regulación normal de los mastocitos juega un factor importante en el desarrollo tumoral.¹ La etiología del mastocitoma es desconocida aunque se postula que los carcinógenos tópicos pueden jugar también un papel importante. La incidencia en ciertas razas sugiere la posibilidad de una causa hereditaria así como de mutaciones genéticas (anormalidades en cromosomas y protooncogenes que al combinarlos con activación crónica de mastocitos, que presentan anormalidades genéticas por factores hereditarios o ambientales, conllevan a un crecimiento neoplásico).²

Su apariencia es muy variable, simulando cualquier otro tumor (benigno o maligno) o imitando una picadura de insectos o reacción alérgica. La piel y tejido subcutáneo son los sitios más frecuentes de aparición, siendo rara la forma extracutánea (hígado, bazo, riñón, sistema gastrointestinal, cavidad nasal y cavidad oral); en bazo es poco probable como mastocitoma primario en perros, si bien es el sitio más común de metástasis desde la piel o subcutáneo, siendo otros sitios comunes de metástasis el hígado y linfonodos regionales.³

Es más usual en perros de cuatro a 13 años, con un promedio de ocho años, aunque puede encontrarse en animales de cualquier edad (menores a seis meses hasta 17 años). La mayor frecuencia de aparición se da en Bóxer (28,2%), Labrador retriever (12,8%), mestizo (10,3%), Shar Pei (6,4%), Rottweiler (5,8%), Foxterrier (4,5%) y Golden Retriever (4,5%); además de estas razas, otras razas predispuestas son Blood

Hound, Weimaraner, Chihuahua, Cocker spaniel y Terrier escocés.⁴

Histamina y otras sustancias vasoactivas liberadas desde el tumor pueden causar eritema, edema, hipotensión y retraso en la cicatrización de heridas; así mismo, la histamina puede inducir habitualmente ulceraciones gástricas y/o duodenales. La liberación de heparina desde los mastocitos aumenta la probabilidad de sangrado. Los tumores bien diferenciados contienen más heparina que los indiferenciados, que tendrían mayor concentración de histamina; situación que puede implicar un riesgo anexo durante los procedimientos quirúrgicos que se instauren. La manipulación mecánica de este tumor puede causar desgranulación, dando lugar a eritema y formación de una roncha (edema), lo cual se denomina signo de Darier.²

Histopatológicamente, la graduación del tumor predice su comportamiento biológico. El sistema de Patnaik es el más utilizado para este fin y asigna grados: Grado uno o bien diferenciado con granulación abundante (55%), grado dos o intermedio con escasa granulación (26%) y grado tres o indiferenciado con rara granulación (19%). Un mastocitoma de bajo grado tiene una mayor respuesta a tratamiento que uno de alto grado.⁴

Descripción del caso

Antecedentes

El 11 de marzo del 2013, se presenta a consulta en la Clínica Veterinaria VetLine un canino de raza Chihuahua, de nombre José Tomás, color blanco con negro, macho entero de 13 años de edad y de 4,6 kilos de peso corporal.

Motivo de consulta

Obtener una segunda opinión debido a una herida nasal sin resolución con curso de tres semanas que presenta el paciente.

Anamnesis remota y actual

En la anamnesis se rescata que los tutores del paciente lo tienen desde los dos meses de vida, presenta su manejo sanitario preventivo (vacunas y desparasitaciones externas e internas) al día, vive dentro de la casa sin convivencia con otros animales y recibe alimentación dos veces al día. Lo llevaron a consulta a otro centro veterinario debido a una herida en la zona nasal y se prescribió cefalexina a dosis de 30 mg/kg cada 12 horas por siete días y ketoprofeno a dosis 1 mg/kg cada 24 horas por cuatro días, junto con curaciones locales con clorhexidina y uso de collar. La lesión se ha incrementado con el tiempo en un curso de tres semanas sin afectar su estado de ánimo ni apetito.

Examen clínico

Al examen clínico, el paciente se encuentra atento al medio con condición corporal tres de cinco y presenta una masa de ubicación mucocutánea en el surco alar nasal izquierdo, con invasión hacia epidermis, que alcanza un tamaño de 1,5 cm de ancho y largo por 2 cm de alto, consistencia firme de tipo ulcerativa con aspecto macroscópico neoplásico y eritema de la piel del labio superior izquierdo. No se observa presencia de prurito, secreciones asociadas, alteración del flujo aéreo por dicha fosa nasal, dolor o sangrado a su manipulación. Presenta constantes fisiológicas dentro de los rangos normales para la especie, linfonodos palpables normales; cavidad oral sin alteraciones salvo leve tártaro dental en caninos superiores y palpación abdominal de órganos abdominales conservados en estructura. Ver Figura 1a y 1b.

Prediagnósticos

Considerando que se trataba de una masa indolora con crecimiento brusco de tipo ulcerativo, resistente a tratamiento antibiótico/antiinflamatorio no esteroide y con aspecto macroscópico



Figura 1a: Aspecto de la lesión al momento de la primera consulta.

Figura 1b : Aumento de volumen de la lesión en dos semanas posterior a la primera consulta.

tumoral, los prediagnósticos fueron procesos neoplásicos. Según antecedentes epidemiológicos, estos fueron los siguientes:

- Carcinoma de células escamosas.
- Mastocitoma.
- Sarcoma de tejidos blandos.
- Histiocitoma.

El carcinoma de células escamosas es una neoplasia maligna de células epiteliales que se presenta como una placa bien delimitada o una lesión de tipo papular ulcerativa que aparece con mayor frecuencia en perros de edad avanzada y representa el 4% a 5% de todas las neoplasias cutáneas en el perro.⁵

El mastocitoma es una de las neoplasias cutáneas más comunes en perro siendo rara la forma extracutánea. Su apariencia es muy variable, pudiendo presentarse como una placa/roncha o tumor con evolución mantenida o rápida en el tiempo.^{4,6}

En cuanto al sarcoma de tejidos blandos, suelen ser masas focales, solitarias, palpables y de consistencia firme que se localizan en la dermis, tejido subcutáneo o más profundamente en músculos y fascias

musculares que pueden crecer rápidamente o mantenerse por mucho tiempo.⁷

Finalmente, el histiocitoma cutáneo es un tumor benigno de células redondas que surge generalmente solitario y de comportamiento agresivo, es más frecuente su localización en zonas de la cabeza; aunque afecta comúnmente a perros jóvenes.⁸

El diagnóstico definitivo de todas estas neoplasias debe realizarse histopatológicamente mediante biopsia de la masa.³

Exámenes solicitados

Se solicitó biopsia incisional de la masa, principalmente porque dentro de los prediagnósticos, se encuentran neoplasias de origen mesenquimático las cuales se caracterizan por ser no exfoliativas. El paciente se somete a dicho procedimiento bajo sedación y anestesia local no presentando complicaciones. Se receta el antimicrobiaco amoxicilina con ácido clavulánico 12,5 mg/kg vía oral cada 12 horas por 10 días en espera del resultado histopatológico.

Al momento del control, el paciente se encuentra de buen ánimo, apetito/consumo de agua normal y deposiciones normales según la dueña; examen clínico con parámetros normales para la especie, linfonodos palpables normales en tamaño e indoloros y palpación abdominal indolora.

1. Estudio histopatológico de la biopsia incisional.

- Conclusión: Mastocitoma de bajo grado (mastocitoma bien diferenciado grado I a II).

(Dr. MV. Carlos González. Patólogo. Laboratorio Citovet).

A raíz del diagnóstico, se solicitó hemograma y perfil bioquímico para detectar alteraciones sistémicas asociadas a la presencia de la neoplasia; indicándose

a la brevedad la extirpación con bordes amplios de la masa neoplásica como paso a seguir.

Los resultados del hemograma revelaron leucocitosis con neutrofilia, linfocitosis, monocitosis y eosinofilia que se atribuyó a inflamación crónica. El perfil bioquímico reveló un leve aumento de ALT, que en ausencia de aumento de otras transaminasas o alteraciones en el perfil bioquímico; carece de relevancia clínica (Tabla 1).⁹ Siguiente página.

Se solicitó ecografía abdominal en búsqueda de patrón metastásico.

2. Ecografía abdominal.

- Conclusión: nefropatía bilateral leve con aspecto inflamatorio crónico, adrenales en rango menor de tamaño. No se observan linfonodos comprometidos, masas ni líquido libre en la cavidad.

(Dr. MV. Daniel Sáez. Radiólogo)

También se solicitaron radiografías latero-lateral de cabeza, dorso-ventral y latero-lateral de tórax para evaluar compromiso óseo, pulmonar y de linfonodos regionales respectivamente, cuyos resultados no revelaron alteraciones.

Tratamiento

La dueña tarda alrededor de dos semanas en decidirse a someter al paciente a la intervención, en la cual se observa un crecimiento marcado del tumor (Figura N° 1b), además de aparecer aumento de tamaño del linfonodo submandibular ipsilateral de 2 cm³ indoloro.

Se realizó el procedimiento de extirpación de la masa tumoral junto con toda la nariz (con bordes amplios) y citología por aspirado con aguja fina del linfonodo comprometido para determinar reactividad de éste o posible metástasis. En el postquirúrgico se administró dexametasona 1 mg/kg EV, enrofloxacino 5 mg/kg EV y carprofeno 4 mg/kg SC. Se

1. Tabla 1. Hemograma y perfil bioquímico del paciente (22 de Marzo del 2013).

Análisis	Resultado	Valor de referencia
Eritrocitos 10 ⁶ /µL	7,5	5,5 – 8,5
Hematocrito %	54,1	37,0 – 55,0
Hemoglobina g/dL	16,8	11,5 – 18,0
V.C.M. fL	72,0	60,0 – 77,0
H.C.M. pg/cel	22,3	20,0 – 25,0
C.H.C.M. g/dL	31,0	28,5 – 36,5
Reticulocitos 10 ³ /µL	37,6	30,0 – 60,0
V.H.S. mm/h	7,0	1,0 – 17,0
Morfología	Normal	
Leucocitos µL	19.440	5.500 – 13.500
Eosinófilos µL	2.333	140 – 1.100
Basófilos µL	0	0,0 – 250
Mielocitos µL	0	0,0 – 0,0
Juveniles µL	0	0,0 – 0,0
Baciliformes µL	389	0,0 – 500
Segmentados µL	11.664	4.100 – 9.300
Linfocitos µL	4.082	1.300 – 3.900
Monocitos µL	972	80 – 850
Morfología	Neutrófilos y linfocitos con basofilia 1+	
Trombocitos µL	391.000	140.000 – 550.000
Glucosa (sin fluoruro) mg/dL	29,4	70 – 118
Colesterol total mg/dL	189,0	170 – 230
Proteína total g/dL	7,4	6,1 – 7,3
Albúmina g/dL	3,6	2,8 – 3,6
Globulinas g/dL	3,8	3,3 – 4,1
Fósforo mg/dL	4,0	3,6 – 5,3
Calcio mg/dL	10,0	8,4 – 11,2
NUS mg/dL	19,8	12 – 28
Creatinina mg/dL	1,2	0,4 – 1,8
Bilirrubina total mg/DL	0,3	0,15 – 0,45
Fosfatasa alcalina UI/L	156,0	90 – 205
Alanina aminotransferasa UI/L	48,0	22 – 35
Aspartato aminotransferasa UI/L	32,0	10 – 70
Gamma glutamiltransferasa UI/L	8,0	3,0 – 15

(TM. Alejandro Flores. Laboratorio veterinario especializado VETLAB®)

extendió receta de amoxicilina con ácido clavulánico 12,5 mg/kg PO cada 12 horas por 10 días, carprofeno 4,4 mg/kg PO cada 24 horas por 10 días, limpieza de la zona involucrada con suero fisiológico, tramadol 2 mg/kg PO cada 12 horas por dos días y uso de collar isabelino. Se cita a control en cinco días y extracción de puntos en 14 días más. Al momento del control, el paciente continúa de buen ánimo, apetito y deposiciones normales, constantes fisiológicas con parámetros normales para la especie, incremento leve de linfoadenopatía submandibular ipsilateral ($2,2 \text{ cm}^3$) y resto de linfonodos palpables normales y abdomen normal a palpación; presentando una buena evolución de la herida quirúrgica (Figura N° 2). Se realiza extracción de puntos sin problemas en el día indicado.



Figura N°2: Control posquirúrgico del paciente a los cinco días.

El informe histopatológico de la biopsia escisional concluye mastocitoma de bajo grado (mastocitoma bien diferenciado grado I a II) con invasión hacia epidermis, cartílago alary hacia profundidad con bordes internos de la muestra comprometidos.

(Dr. MV. Carlos González. Patólogo.
Laboratorio Citovet)

El examen citológico del linfonodo submandibular es compatible con metástasis de células de mastocitoma.

La estadificación de nuestro paciente es de un mastocitoma grado IIa - IIIa puesto que presenta un tumor mucocutáneo nasal primario con crecimiento rápido en pocas semanas, con infiltración hacia epidermis y profundidad (según examen histopatológico) y metástasis a linfonodo regional sin presentar signos sistémicos asociados a la neoplasia.⁴

Como el paciente presenta bordes de la muestra comprometidos y metástasis al linfonodo submandibular ipsilateral, las opciones fueron reoperar con bordes amplios y extracción de dicho linfonodo, radioterapia adyuvante o quimioterapia adyuvante, optando la dueña por ésta última. Junto con las sesiones de quimioterapia se solicitaron exámenes sanguíneos (hemograma y perfil bioquímico) según evolución para detectar alteraciones sistémicas originadas por el mastocitoma y hematológicas colaterales a las sesiones de quimioterapia. El protocolo utilizado fue el siguiente, considerando las drogas quimioterápicas disponibles en Chile, baja toxicidad y buen grado de respuesta para esta neoplasia:

- Vinblastina 2 mg/m² EV cada siete días más Prednisona PO 1-2 mg/kg SID (cuatro ciclos).
- Luego, vinblastina cada 15 días y prednisona cada 48 horas (seis ciclos más).¹
- A los 30 días consultaron otra opinión oncológica y se agregó ciclofosfamida 200 mg/m² por semana. Estudios señalan respuestas alentadoras con esta combinación (27% al 64%). En el transcurso de 3 sesiones, el paciente presentó cistitis hemorrágica estéril, efecto adverso de esta droga, por lo cual se suspendió.¹⁰

El linfonodo regional comprometido disminuyó de tamaño a los 21 días de quimioterapia, sin embargo, a los tres meses y medio se presentó una

recidiva de la linfoadenopatía. Se sugirió cambiar la terapia a toceranib (Palladia®), quimioterápico aprobado para medicina veterinaria en el tratamiento de mastocitoma, aunque sus efectos colaterales asustan a los dueños y decidieron no utilizarlo.¹¹

A los siete meses de quimioterapia, el paciente presentó una buena evolución y no había signos de metástasis ni recidiva. Se mantuvo con vinblastina cada 21 días y prednisona cada 48 horas en conjunto a chequeos sanguíneos (hemograma) previa sesión de quimioterapia.

A pesar de que el pronóstico del paciente era reservado, evolucionó muy bien durante 12 meses (Figura N° 3), superando las expectativas de sobrevida al momento del término de este trabajo.²



Figura N°3: Paciente tras siete meses de quimioterapia

Discusión

Las características crónicas y macroscópicas de la lesión que presentó el paciente al momento de la consulta fueron compatibles con una neoplasia. En estos casos, como mínimo, se requiere del examen citológico de la masa para orientarnos sobre qué tipo celular predomina en el tumor. Considerando prediagnósticos y el rápido crecimiento de este tumor, se optó

por realizar una biopsia incisional ya que el examen histopatológico es el que otorga el diagnóstico definitivo.

En este caso, el resultado histopatológico de la biopsia escisional informó mastocitoma de bajo grado (mastocitoma bien diferenciado grado I a II) con bordes de la muestra comprometidos y la citología del linfonodo submandibular arrojó metástasis de éste.

En perros, solo el 10% de los casos exhibe masas múltiples, mientras que en gatos es un 12%. Aproximadamente, el 50% está localizado sobre el tronco y perineo; el 40% en extremidades y el 10% de los casos sobre cabeza y cuello.³ El paciente presentó la forma extracutánea, reportándose muy pocos casos de mastocitoma de mucosa nasal.⁶

En la analítica sanguínea podría encontrarse anemia y mastocitemia en casos con mastocitoma sistémico aunque ésta no es común y también puede encontrarse mastocitemia en otros casos (reacciones de hipersensibilidad, atopia, alergia alimentaria y sarna sarcóptica); eosinofilia y basofilia podrían revelar algún compromiso del sistema digestivo. En casos de hemorragia gastrointestinal puede encontrarse anemia microcítica hipocrómica. Es de utilidad realizar estudios de sangre oculta en materia fecal para descartar ulceración gastroduodenal silenciosa (presencia de hemoglobina) ya que está presente en un gran porcentaje de los casos. En esta oportunidad, el paciente no presentó anemia en ningún hemograma solicitado. La ecografía también es necesaria para evaluar enfermedad metastásica (hígado o bazo).^{9,12}

La citología de la muestra por aspirado con aguja fina es el estudio diagnóstico preliminar más importante en estos casos pero no predice exactamente el grado del tumor. Según estudios, entre el 92% a 96% de las citologías diagnosticadas como mastocitoma, se confirman después

histológicamente. La biopsia tisular es el examen definitivo y permite estadificar el tumor con el fin de determinar el alcance de la enfermedad y tratamiento más apropiado. Métodos complementarios para lograr esta estadificación es la citología o biopsia de linfonodos regionales, citología de aspirados de médula ósea (la presencia de más de 10 células cebadas por 1000 células nucleadas es anormal), ecografía abdominal con evaluación citológica de aspirados hepático y esplénico, y radiografía torácica. Es rara la metástasis pulmonar; sin embargo, si el mastocitoma está localizado en la parte craneal del cuerpo, las radiografías de tórax pueden detectar metástasis en linfonodos regionales.^{2,3} En este caso, sí se solicitaron las radiografías de tórax y ecografía abdominal, no encontrándose signos de metástasis.

Se considera que la mayoría de los mastocitomas grado I son “benignos”, de crecimiento lento persistiendo por largo tiempo y menos del 10% metastiza, a diferencia de uno grado III de crecimiento rápido y alta recurrencia en donde el 80% metastiza y causa la muerte (por terapias fallidas o metástasis). En general, el pronóstico para el mastocitoma grado II es variable ya que solo el 5% a 22% tiene la capacidad de metastizar aunque un estudio indica que hay un alto riesgo de metástasis a linfonodos regionales, independientemente de la lesión.^{1,13} En este caso, el paciente presentó un mastocitoma grado I a II que se considera benigno pero con una rápida metástasis a linfonodo regional; situación poco común.

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica agresiva y evaluar histopatológicamente el tejido removido con el fin de establecer si hay bordes comprometidos, de ser así, debiese realizarse una segunda intervención quirúrgica agresiva al brevedad. Cuando hay linfadenopatía regional pero no sistémica, debe también resectarse dicho linfonodo y luego realizarse quimioterapia para evitar

metástasis adicionales; opción terapéutica no aceptada por la dueña presumiblemente por miedo a complicaciones quirúrgicas y/o al sometimiento a su mascota de otra intervención invasiva. Cuando hay un tumor primario y linfonodos afectados inoperables, la quimioterapia tiene efectos beneficiosos a corto plazo (1 a 4 meses). Cuando hay metástasis sistémicas, la escisión quirúrgica de la masa primaria y linfonodos afectados tiene mínimos efectos beneficiosos pero la quimioterapia puede lograr una paliación temporal (2 meses). Agentes quimioterápicos que usualmente se ocupan son lomustina, vinblastina, ciclofosfamida y prednisona. La radioterapia es una buena opción en aquellos mastocitomas cutáneos donde no se puede hacer una escisión agresiva; si es posible resestar la masa previa radioterapia, se logaría reducir el tumor hasta un volumen microscópico; cabe notar que las masas sobre extremidades responden mejor que aquellos que residen sobre el tronco.^{2,11}

Después de una escisión quirúrgica, se reportó una sobrevida de 51 semanas en tumores grado I, de 28 semanas para tumores grado II y de 18 semanas para tumores grado III.¹⁴

Aproximadamente el 25% de los mastocitomas grado II y III presentan una mutación en el receptor c-Kit, resultando en la activación constante de este receptor en ausencia del factor de crecimiento; a su vez, la presencia de esta mutación se ha relacionado con mayor riesgo de recurrencia y metástasis. En medicina veterinaria, se han desarrollado dos inhibidores de receptores tirosina kinasa para uso en perros, toceranib (Palladia®) y masitinib (Masivet®). Toceranib inhibe los receptores Kit, VEGF y PDGF. Masitinib inhibe de manera primaria a Kit aunque también a PDGF. Se ha visto que también tienen una respuesta favorable en aquellas neoplasias que no presentan la mutación Kit. Un estudio encontró que el 41,4% de pacientes con mastocitoma grado II y III

respondieron a Palladia®.^{11,15}

En el caso de pacientes con una resección quirúrgica incompleta, el uso como tratamiento adyuvante de prednisona y vinblastina ofreció un 47% de pacientes sin enfermedad uno y dos años después. La quimioterapia combinada puede mejorar el índice de respuesta.² Esto determinó que en el caso de nuestro paciente se optara por la quimioterapia combinada con vinblastina y prednisona sumado a la baja toxicidad reportada (6% a 20%, mielosupresora y gastrointestinal). La vinblastina es un alcaloide vegetal que disruppe el huso mitótico y por ende tiene especificidad de fase celular cuyos efectos adversos pueden ser mielosupresión leve/moderada, esfacelamiento perivasculares y alteración gastrointestinal escasa. Otro protocolo quimioterápico con buenos índices de respuesta es el uso de lomustina sola o en combinación con vinblastina; lamentablemente, esta droga no se encuentra siempre disponible en Chile. También se han reportado buenos porcentajes de respuesta combinando vinblastina, ciclofosfamida y prednisona, aunque no mejores que los del protocolo utilizado en este caso y con mayor toxicidad.^{1,16}

Estudios reportan que la graduación de Patnaik, especialmente en lo referente al comportamiento biológico del mastocitoma grado II, ofrece poca información pronóstica. Se ha sugerido ocupar un nuevo sistema de clasificación utilizando solo dos grupos histológicos, basándose en simples criterios microscópicos que permita clasificar a los mastocitomas en, de bajo grado y de alto grado, con el fin de reportar una mayor utilidad clínica; aunque al parecer, este sistema tampoco permitiría predecir un pronóstico.¹⁷ Esto concuerda con lo observado en nuestro paciente, donde el informe histopatológico estableció que el mastocitoma era de bajo grado.

En este punto, varios marcadores de proliferación tumoral han sido empleados

para distinguir el comportamiento biológico de una neoplasia. Se correlaciona un alto conteo de AgNORs (regiones organizadoras nucleolares argyrofilicas) a malos pronósticos. La expresión del Ki-67 (proteína) se asocia significativamente con el pronóstico del mastocitoma, independiente de su grado, donde una alta expresión se correlaciona con mayor mortalidad, recurrencia y metástasis. El índice mitótico (MI) es un método indirecto basado en la proliferación celular que cuantifica figuras mitóticas en muestras histopatológicas, ofreciendo una evaluación más fácil que el AgNORs y Ki-67 en predecir el comportamiento biológico del mastocitoma canino; en donde hay una directa correlación entre el grado de MI y el grado tumoral, asociándose un mayor índice mitótico con mayor riesgo de metástasis. Es así que, un estudio encontró que perros con mastocitoma grado II que poseían un MI >5 tuvieron un menor tiempo de sobrevida (3 meses) comparados con aquellos con MI <5 (80 meses) durante su tratamiento.^{1,18}

Conclusión

El mastocitoma es una neoplasia común en perros y debe considerarse en la lista de prediagnósticos de cualquier masa cutánea o subcutánea puesto que este tumor puede adoptar distintas formas y aspectos, siendo su comportamiento biológico también muy variable.

A pesar de que es poco frecuente su aparición en mucosas y un bajo porcentaje (5% a 22%) de los tumores grado II metastiza, nuestro paciente presentó ambas características. En contraste con la mayoría de los estudios sobre este tema, hay controversia en cuanto al riesgo de metástasis hacia linfonodos regionales.

En este caso, habría sido ideal contar con un marcador de proliferación celular que ayudase a predecir el comportamiento biológico de este mastocitoma, ya que basados únicamente en la graduación del sistema Patnaik no observamos el

comportamiento esperado.

Referencias bibliográficas

1. Blackwood L, Murphy S, Buracco P, De Vos J P, De Fornel-Thibaud P, Hirschberger J, Kessler M, Pastor J, Ponce F, Savary-Bataille K, Argyle D J. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*; 2012, 10(3): e1 – e29.
2. Ríos A. Mastocitoma canino y felino. *Clínica veterinaria de pequeños animales*; 2008, 28(2): 135 – 42.
3. Nieto A. Diferencias en la determinación del grado de malignidad entre las citologías y las biopsias en los mastocitomas caninos. *Clínica veterinaria de pequeños animales*; 2009, 29(3): 159 – 63.
4. Montes de Oca A, Núñez L. Mastocitomas en perros y gatos. En: Mucha C, Sorribas C y Pellegrino F. Consulta rápida en la clínica diaria. Intermédica. Argentina; 2005: 643 – 646.
5. Echeverry D, Buriticá E. Carcinoma de células escamosas en un paciente canino. *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*; 2007, 2: 29 -3, Enero – Junio.
6. Naganobu K, Ogawa H, Uchida K, Yamaguchi R, Ohashi F, Kubo K, Aoki M, Kuwamura M, Ogawa Y, Matsuyama K. Mast cell tumor in the nasal cavity of a dog. *J Vet Med Sci*; 2000, 62(9): 1009 – 11.
7. Ehrhart N. Soft-tissue sarcomas in dogs: A review. *Journal of the American Animal Hospital Association*; 2005, 41(4): 241 – 46, Julio – Agosto.
8. Fulmer A, Mauldin G. Canine histiocytic neoplasia: An overview. *Can Vet J*; 2007, 48(10): 1041 – 50.
9. Vaden S, Knoll J, Smith F y Tilley L. La Consulta Veterinaria en 5 Minutos Canina y Felina: Pruebas de Laboratorio y Procedimientos de Diagnóstico. Intermédi-
- ca. Argentina; 2011: 756 p.
10. Batista C, Brito G, Souza M, Leitão B, Cunha F, Ribeiro R. A model of hemorrhagic cystitis induced with acrolein in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; 2006, 39: 1475 – 81.
11. London C, Malpas P, Wood-Follis S, Boucher J, Rusk A, Rosenberg M, Henry C, Mitchener K, Klein M, Hintermeister J, Bergman P, Couto G, Mauldin G, Michels G. Multi-center, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Study of Oral Toceranib Phosphate (SU11654), a Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, for the Treatment of Dogs with Recurrent (Either Local or Distant) Mast Cell Tumor Following Surgical Excision. *Clinical Cancer Research*; 2009, 15(11): 3856 – 65.
12. Rao M. Neoplasias cutáneas. En: Fogel F y Manzuc P. Dermatología canina para la práctica clínica diaria. Intermédica. Argentina; 2009: 451 - 496.
13. Thangapandiyan M, Balachandran C. Cytological evaluation of canine lymphadenopathies – a review of 109 cases. *Vet Arhiv*; 2010, 80(4): 499 – 508.
14. Glawe P. Tumor de células cebadas. En: Tilley L y Smith F. La consulta veterinaria en 5 minutos canina y felina. 4^a edición. Intermédica. Argentina; 2007: 1393 – 1394.
15. Alvarez F. Nuevas modalidades de tratamiento en oncología veterinaria: Terapia molecular. *Curso teórico práctico: Avances en oncología veterinaria*; 2010 Oct 7 – 9; Santiago, Chile.
16. Robat C, London C, Bunting L, McCartan L, Stingle N, Selting K, Kurzman I, Vail D. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia ®) in dogs: a phase I dose-finding study. *Veterinary and comparative oncology*; 2012, 10(3): . doi:10.1111/j.1476-5829.2011.00261.x.
17. Kiupel M, Webster J, Bailey K, Best S, DeLay J, Detrisac C, Fitzgerald S, Gamble D, Ginn P, Goldschmidt M, Hendrick M, Howerth E, Janovitz E, Langohr I, Lenz S, Lipscomb T, Miller M, Misdorp W, Moroff S, Mullaney T, Neyens I, O'Toole D, Ramos-Vara J, Scase T, Schulman F, Sledge D, Smedley R, Smith K, Snyder P, Southorn E, Stedman N, Steficek B, Stromberg P, Valli V, Weisbrode S, 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. *Veterinary Pathology*; 2011, 48: 147 – 55.
18. Romansik E, Reilly C, Kass P, Moore P, London C. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*; 2007, 44: 335 – 41.