

Nº27 LETI INFORMA

Novedades

Enero 2018



Avances en dermatología

Skin depigmentation associated with toceranib phosphate in a dog

Jacqueline V. J. Cavalcanti*, Andrea Hasbach*, Katie Barnes†, Rahul B. Dange†, Jon Patterson† and Paulo Vilar Saavedra*. Vet Dermatol 2017

Introducción: La despigmentación causada por fármacos se observa con frecuencia en personas que están realizando un tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs), mientras que no se ha descrito en perros. En humanos, la despigmentación cutánea puede originarse tras la primera semana de tratamiento y es reversible pocas semanas después de la interrupción de la administración del fármaco.

Objetivos: Describir las características clínicas e histopatológicas de un episodio de reacción adversa cutánea asociada a la administración a corto plazo de fosfato de toceranib (TKI).

Caso clínico: Se presentó un perro Boyero Bernés, macho entero de 11 años de edad, para el estudio de un mastocitoma subcutáneo (MCT) con opciones de tratamiento. La anomalía más relevante en la exploración física fue el hallazgo de una masa subcutánea de 7,5x 9 x 10 cm localizada en la zona craneal a la articulación del hombro izquierdo compatible con un MCT. Se inició la terapia con fosfato de toceranib. Catorce días después del inicio del tratamiento, el perro presentó erosiones en la piel cerca del canto lateral del ojo izquierdo. Tres semanas más tarde se detectaron múltiples lesiones cutáneas caracterizadas por alopecia y despigmentación que afectaban a los párpados izquierdo y derecho; leucotriquia de las áreas periorbitales y despigmentación del plano nasal y del conjunto de almohadillas de las patas. Los hallazgos histopatológicos fueron inespecíficos y compatibles con vitiligo. Se observó la remisión de las lesiones cutáneas tras interrumpir el tratamiento con fosfato de toceranib.

Conclusión e importancia clínica: En base a las lesiones macroscópicas, características histopatológicas antes y después del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa y el algoritmo de Naranjo, se consideró que el caso era compatible con un efecto cutáneo adverso del fármaco. Se trata del primer estudio que describe las características clínicas e histopatológicas de la despigmentación cutánea presumiblemente asociada a fármacos, en un perro sometido al tratamiento con fosfato de toceranib.

Laboratorios LETI presenta en SEVC la nueva línea de productos para la dermatitis atópica: LetiCaderm

El pasado mes de noviembre, en el SECV se presentó la nueva línea de productos destinada a la mejora de la piel atópica a través de un champú y una loción. Estos productos incorporan innovadoras sustancias que permiten el control del prurito, restaura la barrera epidérmica, protege frente a agentes irritantes y controla las infecciones secundarias. Activos científicamente seleccionados como el polidocanol, myristil fosfo-maleato, ácido linoléico y linolénico, y polifenoles de la granada, entre otros.



NUEVA
línea para

PIELES
ATÓPICAS



¡Descubre la nueva campaña
de prevención para el 2018!

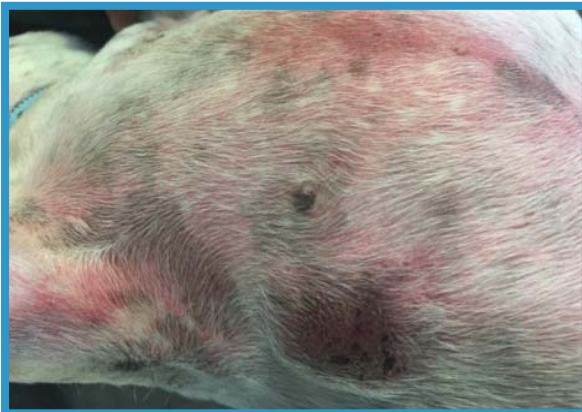
En LETI estamos buscando dueños que quieran
a sus perros más que a nada en el mundo

ABORDAJE DEL MASTOCITOMA CUTÁNEO CANINO

Epidemiología

El mastocitoma (MCT) es una neoplasia de células redondas. Es uno de los tumores de piel malignos más comunes en perros, suponiendo entre un 16-21% del total de neoplasias cutáneas. En la mayoría de casos suele presentarse de forma aislada, aunque un porcentaje significativo de perros (10-20%) presentan múltiples masas en diferentes regiones del cuerpo.

El MCT se caracteriza por una presentación clínica muy variable. Comúnmente, las lesiones aparecen en el tronco (50%), extremidades (40%), cabeza y cuello (10%) y los signos clínicos asociados más habituales son la presencia de prurito y alopecia en la zona del tumor.



La etiología de los MCT es desconocida y pueden presentarse en cualquier raza. No obstante, existe una predisposición en razas braquiocéfálicas (Boxer, Bulldog, Boston Terrier, Pug, Carlino, Shar Pei, etc.) a desarrollar este tipo de tumores. A su vez, la incidencia de estas neoplasias es más alta en perros de edad media-avanzada (3 a 12 años) aunque se ha descrito en perros muy jóvenes.

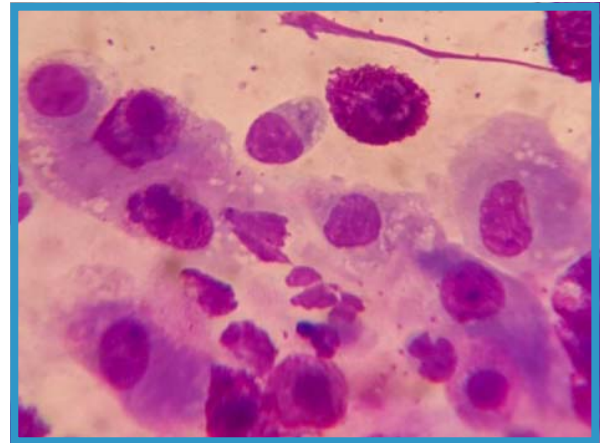
Protocolo de actuación frente a un posible MCT

Frente a la sospecha clínica de un mastocitoma, se recomienda un protocolo de actuación basado en 3 puntos:

1. Diagnóstico de la lesión
2. Caracterización y Pronóstico
3. Tratamiento: estrategia terapéutica

1. Diagnóstico de la lesión

El diagnóstico del MCT es relativamente sencillo ya que en la mayoría de casos (92-96%) es posible realizarlo a partir de una citología con aguja fina (PAF). No obstante, para establecer correctamente el grado histológico de la lesión (principal factor pronóstico) es necesario realizar una biopsia.



2. Caracterización y Pronóstico

2.1 Estadío clínico

Una vez se diagnostica el mastocitoma, se debe llevar a cabo una estadificación del tumor. Se trata de un conjunto de pruebas complementarias que permiten determinar la naturaleza, extensión y gravedad de la enfermedad. Es recomendable realizar las siguientes pruebas diagnósticas: analítica sanguínea y urinaria, PAF de ganglio y médula ósea, exploración de la cavidad torácica y abdominal (ecografía). En base a los resultados clínicos obtenidos, el tumor puede clasificarse en uno de los estadios clínicos establecidos por la OMS:

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Lesión solitaria en dermis sin afección ganglionar regional
II	Lesión en dermis con afección ganglionar regional
III	Múltiples lesiones o gran masa infiltrante con o sin afección ganglionar
IV	Toda neoplasia con metástasis distantes

2.2. Grado Histológico

El comportamiento y progresión del MCT es altamente variable, siendo los estudios histológicos (biopsia) e inmunohistoquímicos (tinciones) determinantes en la caracterización de la enfermedad. El grado histológico constituye el principal factor pronóstico, relacionado con la supervivencia y la capacidad del tumor por metastatizar. Actualmente, el diagnóstico de los mastocitomas se rige por dos clasificaciones histológicas complementarias:

- Clasificación Patnaik et al. (1984)
- Clasificación Kiupel et al. (2011)

Clasificación Patnaik et al. (1984)

GRADO	DESCRIPCIÓN	PRONÓSTICO	INCIDENCIA
I	Bien diferenciado Escasa heterogeneidad celular y citoplasma áltamente granulado. Mitosis ausentes. Células confinadas en dermis y espacios interfoliculares	Bueno Mayoritariamente benigno (<10% metástasis) 10% de mortalidad	36%
II	Diferenciación moderada Variación celular marcada y granulación citoplasmática menor. Escasas mitosis e inflamación en dermis profunda y tejido subcutáneo.	Variable Comportamiento impredecible 17-56% de mortalidad	44%
III	Indiferenciado Abundantes células pleomórficas con citoplasma indiferenciado no granulado. Elevadas mitosis e inflamación en tejidos profundos.	Muy malo Crecimiento agresivo y alta recurrencia El 80% desarrollan metástasis (▲ mortalidad)	20%

Clasificación Kiupel et al. (2011)

El sistema de clasificación Patnaik está sujeto a debate principalmente por el comportamiento difícilmente predecible de los MCT de grado II, cuyo pronóstico es altamente variable. Con el objetivo de alcanzar un diagnóstico más objetivo y un mayor consenso entre patólogos respecto a la determinación del grado histológico, se decidió establecer un nuevo sistema de gradación basado en los siguientes criterios:

GRADO	DESCRIPCIÓN	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN (10 campos a 40X)	PRONÓSTICO
Alto	Mal diferenciado	Si se cumple al menos una de las siguientes condiciones: - Índice mitótico (IM) ≥ 7 - Presencia de ≥ 3 células multinucleadas (≥ 3 núcleos) - Presencia de ≥ 3 núcleos bizarros (anómalos) - Presencia de cariomegalía en $\geq 10\%$ de células tumorales	Muy malo Rápida capacidad metastática Alto riesgo de recidivas Supervivencia media baja: 4 meses
Bajo	Bien diferenciado	Si no se cumple ninguno de los criterios anteriores	Favorable Supervivencia media de 2 años

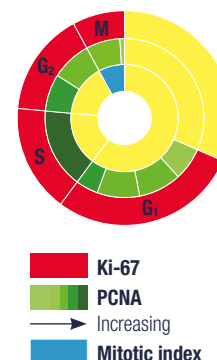
2.3 Marcadores Tumorales

Además del estadio clínico y el grado histológico, existen otros factores que aportan una mayor exactitud en la caracterización y pronóstico del MCT como son los marcadores tumorales. Se recomiendan especialmente en aquellos mastocitomas con un comportamiento impredecible y, por lo tanto, de difícil pronóstico. Según lo anteriormente descrito, se incluirían en este grupo los MCT diagnosticados de grado II (Patnaik) o bajo grado (Kiupel) con un tamaño superior a 3cm de diámetro, localización de alto riesgo, índice mitótico relevante (3-5), características histológicas contradictorias o resección incompleta.

a. Proliferación celular: están relacionados con la capacidad recidivante y metastática de la lesión, así como con la supervivencia del animal.

MARCADOR	PRUEBA DIAGNÓSTICA	DETECCIÓN/MARCAJE
Índice Mitótico (IM)	Histología	Nº de células en mitosis (fase M del ciclo celular)
Ki-67	Tinción Inmunohistoquímica	Nº de células en cualquier fase del ciclo celular (G1, S, G2, M)
AgNOR	Tinción Histoquímica	Velocidad de proliferación de las células
PCNA	Tinción Inmunohistoquímica	Nº de células en fase S y en menor medida en G1, G2 y M

El índice de proliferación que mejor se asocia con el pronóstico es el ratio **AgNOR x Ki-67**, que combina el total de células en proliferación con la velocidad de división.

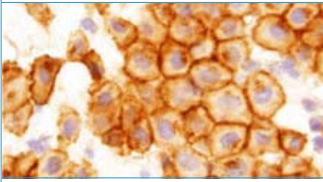
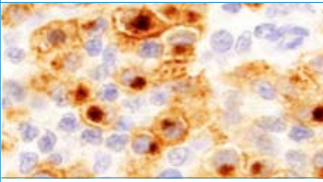
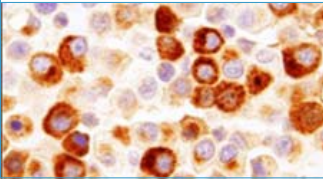


b. c-kit (CD117): el gen c-kit codifica por el receptor tirosina quinasa KIT, que desempeña un papel fundamental en la supervivencia, proliferación, diferenciación y migración de los mastocitos. Las **mutaciones en c-kit** así como su **patrón de expresión** son claves en el pronóstico y tratamiento del MCT.

Mutaciones en el gen c-kit (PCR)

MUTACIONES	DESCRIPCIÓN	PRONÓSTICO
exón 11	Más frecuente (20-30% de los MCT) Mayoritariamente en MCT de alto grado	<ul style="list-style-type: none"> ⬇ Supervivencia ⬆ Recurrencia local y metástasis ⬆ Respuesta al tratamiento con TKIs (60% vs 31%)
exón 8, 9	<5% de los MCT	Mejor pronóstico que en el exón 11 o sin mutación Respuesta al tratamiento con TKIs

Patrones de expresión de KIT en los mastocitos (IHQ)

PATRÓN	1	2	3
	Perimembrana > 90% de células neoplásicas	Focal perinuclear/ puntiforme en citoplasma > 10% de células neoplásicas	Difuso en citoplasma > 10% de células neoplásicas
Localización			
	Fisiológica	Aberrante	
Pronóstico	Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ⬇ Supervivencia y ⬆ recurrencia local del MCT Frecuente correlación con mutaciones en c-kit Respuesta al tratamiento TKIs 	

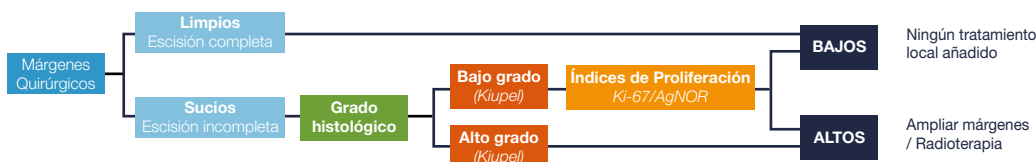
3. Tratamiento: Estrategia terapéutica

Las opciones terapéuticas para un MCT dependen principalmente del pronóstico (estadio clínico, grado histológico, marcadores tumorales). Una vez el diagnóstico confirma la malignidad de la lesión, el abordaje del mastocitoma requiere principalmente de **terapia local**. No obstante, en función del pronóstico del MCT también es necesaria **terapia sistémica**.

3.1 Terapia local o escisión quirúrgica

Está condicionada a la localización de la lesión y a la existencia de una o múltiples masas. Se recomienda realizar una cirugía agresiva con márgenes de 2-3cm. Las recomendaciones post-quirúrgicas se basan tanto en la valoración histológica de los márgenes: resección completa (márgenes limpios) o incompleta (presencia de célula neoplásica marginal), como en el grado histológico y los índices de proliferación.

Algoritmo para valorar la necesidad de terapia local post-quirúrgica en MCT



3.2 Terapia sistémica

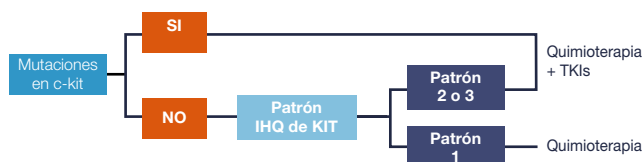
Es imprescindible valorar la posibilidad de introducir la **terapia sistémica** en el tratamiento del MCT. Los criterios establecidos para iniciar el tratamiento son aquellos que evalúan la capacidad metastásica de la lesión, determinados, una vez más, por los factores pronósticos: estadio clínico, grado histológico, índices de proliferación y caracterización de c-kit.

A) Algoritmo para la implementación de terapia sistémica en MCT



El tratamiento de elección más comúnmente aceptado para evitar la diseminación sistémica de las células neoplásicas es la **quimioterapia combinada**: prednisona, vinblastina y lomustina. No obstante, en los MCT que presentan disregulación del receptor tirosina quinasa c-kit (mutaciones en el gen o patrones de expresión de la proteína aberrantes) se recomienda implementar la terapia dirigida con inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs): masitinib (Masiviera®) y toceranib (Palladia®).

B) Algoritmo para la introducción de los TKIs en la terapia sistémica en MCT



CLAVES EN EL ABORDAJE DEL MASTOCITOMA CANINO

- El diagnóstico del MCT es sencillo y se determina a partir de una citología en el 92-96% de los casos, siendo necesaria la biopsia para establecer el grado histológico.
- La malignidad del MCT (recidivas y metástasis) se evalúa a partir de una serie de factores pronósticos:
 - Grado histológico y marcadores tumorales: biopsia.
 - Estadío clínico: aspiración de ganglio regional (citología).
- En los MCT de difícil pronóstico tras el diagnóstico histopatológico se recomienda analizar los marcadores de proliferación celular (Ki-67, AgNOR, PCNA) así como el receptor tirosina quinasa c-kit (CD117).
- La estrategia terapéutica local post-quirúrgica viene establecida por la valoración de los márgenes quirúrgicos, grado histológico e índices de proliferación.
- La aplicación de un tratamiento sistémico está asociada a la capacidad metastática de la lesión, definida, una vez más, por los factores pronósticos (grado, estadio y marcadores tumorales).



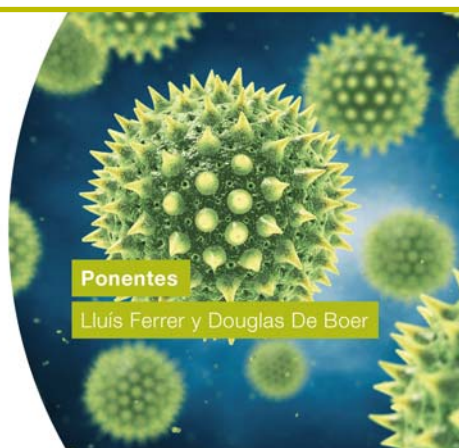
XIV CURSO DE DERMATOLOGÍA VETERINARIA

JORNADA SOBRE LA DERMATITIS ATÓPICA

Barcelona, 7 de Junio de 2018

Precio: 95€ (antes del 20 marzo) y 130€ (después del 20 marzo)

Contacto: T. 93 584 33 88 · univet@leti.com



Ponentes

Lluís Ferrer y Douglas De Boer