



CITOS



07 / 2013

03

(Entrevista)

GUILLERMO COUTO

Doctor en veterinaria por la Universidad de Buenos Aires y diplomado en medicina interna por el American College of Veterinary Internal Medicine.

Artículos de Revisión:

FIBROSARCOMA FELINO, RECIDIVANTE Y ANÁRQUICO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO.

Pilar Hidalgo.

MIELOMA MÚLTIPLE: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

Ignacio Molina , Sonia Muñoz.

La Anatomía Patológica Veterinaria.

"¡Hablar con el patólogo!"

Daniel Borrás.

citología
paso a paso 3

REVISTA DE CITOLOGÍA VETERINARIA
PUBLICACIÓN TRIMESTRAL

EDICIÓN

CITOS

Edición / Dirección / Área Oncológica Pablo Cigüenza del Ojo
Responsable del Área de Citología Dermatológica Beatriz Cuenca Espinosa
Departamento Comercial Irene Mena Martín
Diseño & Maquetación Pablo Ballesteros

Comité Científico
Pablo Cigüenza del Ojo
Beatriz Cuenca Espinosa

Publicidad : citos-marketing@cidvet.com
Dudas & Sugerencias : citos-buzondudas@cidvet.com
Contacto para enviar Casos Clínicos, Artículos : revistacitos@cidvet.com

ISSN 2340-2849
Todos los derechos reservados.

Quedan prohibidas, sin previa autorización expresa y escrita de CITOS, la reproducción o distribución, total o parcial, por cualquier medio o procedimiento, de los contenidos de esta publicación ni incluso hacienda referencia a la origen de los mismos.

CITOS no se responsabiliza, ni necesariamente comparte el contenido y las opiniones vertidas por los autores en los trabajos publicados.

Busqueda BIBLIOTECA NACIONAL:
Título clave: Citos
Revista C I T O S editada en Madrid

Rogamos la difusión de esta publicación gratuita, total o parcialmente, citando su procedencia. El contenido puede ser copiado o reproducido por cualquier medio eléctrico, químico, mecánico, óptico, de grabación, por fotocopia o cualquier otro aún por inventar.

INDICE

EDITORIAL

ENTREVISTA Guillermo Couto. pág 5

ARTÍCULO La Anatomía Patológica Veterinaria. pág 10

CASO CLÍNICO Fibrosarcoma Felino. pág 17

CITOLOGÍA PASO A PASO 3. pág 25

CASO CLÍNICO Mieloma Múltiple. pág 32

DIRECTORIO pág 38

CITOS

editorial

EMPUJE, eso este equipo lo tiene de sobra. Desde el primer día que se ideó esta revista hasta hoy, no hemos parado de trabajar por hacer que este proyecto crezca de la mano de los lectores. Aumentando contenidos, perfilando el diseño, formándonos para poder aportar calidad, y llamando a todas las puertas posibles para que nos abran y nos dejen contagiarnos nuestra ilusión por hacer una revista de especialidad veterinaria con calidad y que sea accesible a todos los que quieran.

COMPAÑEROS, ¡y de los buenos!, en el último Congreso de Especialidades en Granada aproveché para hablar con compañeros sobre CITOS, me comentaron posibles mejoras, nuevas secciones, futuros artículos... en definitiva de COLABORACIONES, y esto es muy importante, cuantos más seamos mejor seremos. En este número contamos con la inestimable ayuda de Daniel Borrás, anatomopatólogo conocido por todos, su punto de vista nos ayudará a cerrar el círculo citólogo-veterinario-patólogo, ¡muchas gracias Daniel!, desde el primer momento han sido facilidades por tu parte.

APOYO, cada vez son más los Colegios Oficiales, Asociaciones y Foros que nos recomiendan, dando más peso a nuestra candidatura para poder entrar en el mundo editorial de referencia.

LECTORES, principalmente de España, pero de Latinoamérica y países de habla no española también. Nos mantenemos en la línea media de 7000 descargas por publicación, y cada vez sois más los que queréis subscribiros. Lo difícil no es salir, sino mantenerse, ¡gracias a vosotros la cuesta no es tan dura!

CONFIANZA, esto ya la teníamos por vuestra parte, pero nos faltaba la de un sector importante, la de aquellas empresas que buscan buenos escaparates, serios, con contenidos de calidad y con capacidad de difusión para poder enseñar a los veterinarios sus avances en investigación y diseño de fármacos y productos. Eso, hoy ya es una realidad. Me gustaría agradecer a Urano y Zoetis su confianza en nosotros, no es fácil ser el primero en hacerlo, y eso tiene un gran valor para el equipo. Esperemos estar al altura de vuestras expectativas, y las de los que estén por venir.

EVOLUCIÓN, sin parar. Ya estamos registrados en la Biblioteca Nacional, por lo que ya tenemos un código ISSN, que es una clasificación a nivel Internacional.

En el equipo tenemos la sensación de que con este número hemos llegado a un punto de inflexión, un paso al frente, un salto al vacío... como lo queráis llamar. Hemos aumentado el número de páginas de la revista, hemos ampliado temática, y hemos podido ofrecer una entrevista a Guillermo Couto. Creo que no podíamos tener mejor punto de partida para este paso al frente, y espero que no paremos de darlos, eso sí, ¡siempre juntos!

Un cordial saludo.

Guillermo Couto se licenció en Veterinaria en la Universidad de Buenos Aires en 1976.

Fue Profesor Asistente del Departamento de Patología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires entre 1976 y 1981.

Es Diplomado en el American College of Veterinary Internal Medicine y Diplomado Fundador del Colegio Americano de Medicina Interna, especialidad de Oncología.



Guillermo Couto

Es Co-Editor del Manual de Medicina Interna en Pequeños Animales, 3ª Edición. Mosby, 2003 y Editor-Jefe del Journal of Veterinary Internal Medicine, 1993-1998.

Posee el Premio Bourgelat de la BSAVA por una Contribución Sobresaliente en la Clínica de Pequeños Animales, 2000 y Premio Servicio OTS en 2007.

Tiene más de 300 publicaciones científicas y capítulos de libros sobre oncología, hematología, inmunología y medicina en Galgos.

En primer lugar me gustaría agradecerle encarecidamente la oportunidad que nos brinda para poder realizarle esta entrevista. Poder contar con usted siempre es un lujo y un placer.

Desde que obtuvo su título de DVM en el año 1976 en Buenos Aires, dedicó su actividad profesional al área de Oncología, haciendo una residencia en la Universidad de Davis entre los años 1981-83. **¿Qué es lo que le motivó para elegir este campo?**

La imposibilidad de obtener formación en oncología en Buenos Aires me llevó a investigar otras oportunidades, y así llegué a UCD.

España ha sufrido una gran evolución en materia de oncología y tratamientos, a pesar de que sigamos careciendo de ciertas cosas (como la radioterapia), **¿cómo nos ve en comparación con otros países?**

La oncología (y otras especialidades) evolucionan lentamente, y se ajustan a la situación socioeconómica de cada país. En España, en estos momentos muchos colegas están haciendo oncología de nivel. Es sólo cuestión de tiempo para que una clínica u hospital escuela instale una unidad de radioterapia.

No se para de decir que la Oncología Veterinaria ha evolucionado mucho en los últimos años, hecho que se corrobora por el gran auge de la Oncología Comparada para aplicarla en Medicina Humana. **¿Cuál es su opinión al respecto?**

Una de nuestras responsabilidades en EEUU es desarrollar enfoques diagnósticos o terapéuticos novedosos, para poder adaptarlos a medicina humana. Oncología es la especialidad que mejor ilustra la “translational medicine” (medicina de transición o traducción), en la cual los estudios clínicos iniciales se desarrollan en perros con un cierto tipo de tumor, y después se aplican a los humanos.

En colación con lo anterior, en el año 2011 publicó un artículo sobre la caracterización del Osteosarcoma Canino mediante hibridación genómica comparada y RT-qPCR, siendo la conclusión que el OSA canino es un modelo válido para el humano **¿existen más tumores que se puedan usar de modelo de estudio?**

El osteosarcoma (OSA) es el mejor ejemplo de cómo los veterinarios hemos podido ayudar a los pacientes humanos. En EEUU, se diagnostican aproximadamente 450-500 niños con OSA por año, comparado con más de 20.000 perros. La biología de la enfermedad es tan similar entre ambas especies, que se puede adaptar prácticamente todo lo que se hace en perros a niños con OSA. Otros tumores que son muy similares a los de humano son el linfoma, los sarcomas de tejidos blandos, y los carcinomas de mama.

¿Cuáles son los tumores más frecuentes que le llegan a la consulta?

Linfoma, sarcomas de tejidos blandos osteosarcoma, mastocitomas.

¿Qué consejos puede darnos para convencer a aquellos dueños que son reticentes a tratar a sus mascotas con quimioterapia?

La quimioterapia en perros y gatos esta diseñada para minimizar efectos colaterales y proveer al paciente de una excelente calidad de vida. Los propietarios suelen pensar en la toxicidad de la quimioterapia en humanos, lo cual los asusta bastante; la probabilidad de efectos secundarios severos en las mascotas que reciben quimioterapia es mínima.

Es el ex-Jefe del Área de Oncología/hematología de la Universidad de Ohio, **¿podría decirnos qué espacio ocupa la citología en su batería de pruebas diagnósticas?**

La citología es el método diagnóstico más ampliamente utilizado en nuestro servicio. Prácticamente nunca hacemos una biopsia sin haber evaluado la lesión citológicamente primero. En un servicio como el nuestro, se hacen 15-30 citologías por día.

¿Cuáles suelen ser los errores más típicos que podemos cometer al hacer citologías?

¡El más común es no hacer un buen frotis! Con un buen frotis, la probabilidad de establecer un diagnóstico definitivo es muy alta.

Entre los últimos artículos publicados, trata mucho sobre la EACA (ácido ϵ -aminocaproico), un potente agente antifibrinolítico, en su uso para prevención de sangrados tras la amputación de extremidades en galgos con tumores apendiculares, y en las esterilizaciones, **¿qué resultados han obtenido?**

¡Excelentes! Con la administración de EACA en forma preventiva, la probabilidad de hemorragias disminuyó significativamente, y las hemorragias severas desaparecieron.

En su artículo sobre el uso del EACA tras la esterilización y en otro sobre sangrados en carcinomas de vejiga usa la técnica de la elastografía para el estudio de la hipercoagulación. En España no es una técnica ecográfica muy desarrollada en veterinaria, **¿cuándo sería interesante su realización?**

La TEG es actualmente el único método diagnóstico que permite evaluar tanto las fase celular como la molecular de la coagulación en forma global. Extremadamente útil en pacientes con CID, por ejemplo, para monitorizar la respuesta al tratamiento.

De siempre se le ha visto una predilección por los galgos, aquí en España colabora con varias protectoras. **¿Por qué los galgos en concreto?**

¡Hace 20 años cometí el error de adoptar un Greyhound! Me di cuenta que los galgos y lebreles no son como otros perros desde el punto de vista anatómico, fisiológico, o biológico, por lo cual me dediqué a estudiar esas diferencias. En España colaboramos con Scooby Medina (Medina del Campo) y con SOS Galgos (Barcelona), entre otros. Eso lo hace posible la Fundación Affinity, y concretamente el liderazgo de Josep María Solé.

Por último, no quisiera pasar esta oportunidad sin pedirle un consejo para nuestra revista, ya que era usted el Editor en Jefe del Journal of Internal Medicine.

¡Mantener la buena calidad de los artículos científicos es el secreto!

Muchas gracias Sr. Couto por el tiempo dedicado a los lectores de CITOS.

PAPEL DE LOS **RECEPTORES TIROSIN KINASA** EN LA **BIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS CANCERÍGENAS**

Las proteínas kinasas controlan diversos procesos claves en los organismos tales como la supervivencia, el crecimiento, la diferenciación y la migración de las células de los animales.

Las tirosin kinasas (TKs) son un tipo de proteínas kinasas que pueden expresarse en la superficie (transmembrana), en el citoplasma o, incluso, en el núcleo celular. Estas proteínas actúan mediante la fosforilación de otras proteínas. Las TKs son estimuladas por la unión de un factor de crecimiento extracelular; este factor de crecimiento se une en el exterior de la célula a una porción específica de la TK (el receptor tirosin kinasa = RTK), dando lugar a cambios estructurales en esta proteína que conducen a la fosforilación de otras proteínas citoplasmáticas y a la iniciación de una cascada de señalización intracelular que desemboca en la expresión de material genético concreto y a una respuesta celular.

Hoy se sabe que la desregulación de estos RTKs, mediante mutación, sobreexpresión o traslocación cromosómica, conduce a la sobreactivación de estas vías y, por consiguiente, a una señalización incontrolada. Sus alteraciones promueven una respuesta excesiva ante niveles normales de factor de crecimiento o, más habitualmente, inducen la dimerización espontánea de los RTKs sin necesidad de la presencia del ligando. Estos mecanismos tienen un papel fundamental en la fisiopatología del cáncer, tanto en humanos como en otros mamíferos (incluidos los animales de compañía).

Además, los RTKs tienen también un papel fundamental en el desarrollo y crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que, a la postre, servirán de vascularización y nutrición para el cáncer que se está formando y creciendo (angiogénesis).

Algunos ejemplos de RTKs desregulados en distintos tipos de cáncer son KIT, MET, ALK o EGFR. El receptor KIT está mutado y desregulado en aproximadamente el 25-30% de los mastocitomas caninos de grado 2 y 3. Estas mutaciones están asociados con un mayor riesgo de recurrencia local y de metástasis. También se han detectado mutaciones de KIT en otros tumores, como en tumores del estroma gastrointestinal, en melanomas y en algunos tipos de leucemias. Los RTKs involucrados en la angiogénesis tumoral (esencial para permitir que los tumores se expandan más allá de 1-2mm de diámetro) son principalmente el VEGFR y el PDGFR. En adenocarcinomas de glándulas perianales y carcinomas tiroideos caninos se ha confirmado la sobreexpresión de VEGFR2 y PDGFR α/β .

Una manera de interrumpir estos fenómenos descontrolados, es la utilización de moléculas pequeñas inhibitoras de la función de los RTKs alterados. Estas moléculas actúan bloqueando competitivamente los puntos de unión de las proteínas kinasas con el ATP e impidiendo la fosforilación de terceras proteínas y, por tanto, el inicio de las cascadas de señalización que permiten la supervivencia y crecimiento celular ininterrumpido. En veterinaria ya hay disponibles medicamentos autorizados y comercializados para su utilización en animales de compañía. Toceranib fosfato es un inhibidor de los receptores tirosin kinasa (RTKi) que se dirige fundamentalmente frente a KIT, VEGFR y PDGFR.

Referencias bibliográficas:

1. Giantin, M et al. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2013. 152. (325– 332).
2. London, CA. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2009. 24:3. (109-112).
3. London, CA. *Vet Dermatol* 2013. 24. (181–187).
4. Martin, PD; Argyle, DJ. *Vet Dermatol* 2013. 24. (173-179).
5. Urie, BU et al. *BMC Veterinary Research* 2012. 8:67.

Palladia®

El gran avance en la terapia oncológica multidirigida

PALLADIA® es un inhibidor selectivo de los receptores de la tirosín quinasa y el primer tratamiento contra el cáncer antiangiogénico y antiproliferativo desarrollado específicamente para los mastocitomas caninos



Palladia™
Toceranib fosfato

COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene toceranib fosfato equivalente a 10 mg, 15 mg o 50 mg de toceranib. Puede encontrar la información más completa sobre este producto en el prospecto del mismo.
Especies de destino: Perros. **Indicaciones de uso, especificando las especies de destino:** Tratamiento de mastocitomas cutáneos caninos no extirpables recurrentes Patnaik grado II (grado intermedio) o III (grado elevado).
Contraindicaciones: No usar en perras gestantes o lactantes o en perros previstos para la reproducción. No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o al excipiente. No usar en perros menores de 2 años o con peso inferior a 3 kg de peso vivo. No usar en perros con hemorragia gastrointestinal. **Advertencias especiales:** La cirugía debería ser el tratamiento de elección para cualquier mastocitoma tratable mediante cirugía.
Precauciones especiales de uso: Los perros deben examinarse cuidadosamente. Puede ser necesario reducir o suprimir la dosis para controlar los efectos adversos. El tratamiento debe revisarse semanalmente durante las primeras seis semanas y posteriormente cada 6 semanas o a los intervalos que el veterinario considere apropiados. Las evaluaciones deben incluir valoraciones de signos clínicos citados por el dueño del animal. **Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta:** No usar en perras gestantes o lactantes o en perros previstos para la reproducción. Se sabe que otros compuestos de la clase antiangiogénica de agentes antineoplásicos incrementan la embrioletalidad y las anomalías fetales. Dado que la angiogénesis es un componente crítico del desarrollo embrionario y fetal, es esperable que la inhibición de la angiogénesis después de la administración de Palladia dé lugar a efectos adversos en la gestación de las perras. **Posología y vía de administración:** Vía oral. Los comprimidos pueden administrarse con o sin comida. La dosis inicial recomendada es de 3,25 mg/kg de peso vivo, administrada cada dos días. La dosis dada debería basarse en valoraciones veterinarias realizadas semanalmente durante las primeras seis semanas y después, cada seis semanas. La duración del tratamiento depende de la respuesta al mismo. El tratamiento deberá continuar en caso de enfermedad estable, o respuesta parcial o completa, siempre que el producto se tolere suficientemente bien. En caso de progresión del tumor, es poco probable que el tratamiento tenga éxito, debiendo revisarse éste. **Tiempo de espera:** No procede. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido. **NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** UE/2/09/100/001 (comprimidos de 10 mg) UE/2/09/100/002 (comprimidos de 15 mg) UE/2/09/100/003 (comprimidos de 50 mg)



LA ANATOMÍA PATOLÓGICA VETERINARIA

Daniel Borrás

Responsable de la Unidad de Anatomía Patológica Veterinaria de Laboratorios Echevarne.

Queda lejos ya aquel tiempo en que el veterinario tiraba a la basura una pieza quirúrgica mientras murmuraba “esto es cáncer”. Hoy en día ya no se conciben muchos actos diagnósticos, pronósticos e, incluso, terapéuticos, sin la discreta participación de un patólogo. Pero ¿qué es y cómo es la Anatomía Patológica veterinaria hoy en día?, ¿sacamos el máximo partido de nuestra relación con el laboratorio?

Empecemos como se empiezan muchas cosas. Definiéndolas para otorgarles un marco. Decía Cajal que la Anatomía Patológica “es la rama de la patología que investiga las perturbaciones materiales del organismo en sus relaciones con las causas y síntomas del estado morbo”¹. Romántico, pero anacrónico. Veamos una más formal. “La Anatomía Patológica se ocupa del diagnóstico de enfermedades basándose en el examen macroscópico, microscópico y molecular de tejidos, órganos y cuerpos enteros (necropsia)”. Dicho de otra manera, es la apasionante tarea de reconocer en lo pequeño el error, el desvío de la norma (a veces sutil, a veces grosero), darle nombre, buscarle una causa, prever sus efectos y valorar sus soluciones.

La historia de la especialidad es larga y no me voy a detener en ella. Desde aquel lejano 1847 en que la Escuela de Madrid acoge la Anatomía Patológica como asignatura independiente por primera vez hasta finales de los recientes años 90, la especialidad se había mantenido en el ámbito universitario. Algunos departamentos de Anatomía Patológica ofrecían (y algunos siguen ofreciendo) un servicio de diagnóstico a clínicas veterinarias mientras se encargaban simultáneamente de la docencia y la investigación. En 1995 se creó el European College of Veterinary Pathologists (ECVP) y en 1998 tuvo lugar el primer examen oficial para la Diplomatura Europea. También a finales de los 90 surgieron en nuestro país los primeros laboratorios privados. Hoy en día ya contamos con unos cuantos centros dedicados. Y, lo que es más importante, con buenos profesionales.

Como todas las especialidades, la Anatomía Patológica crece y evoluciona. Incorporamos entidades nuevas, mejoramos clasificaciones, expandimos técnicas y empezamos a bucear en la patología molecular. Las técnicas de inmunohistoquímica, por ejemplo, limitadas al ámbito de la investigación



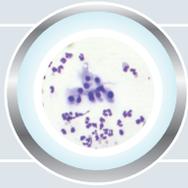
hace pocos años, ya son prácticamente una rutina. Se va imponiendo el trabajo multidisciplinario que permita al patólogo alargar la mano hacia técnicas complementarias propias de otras especialidades, como la Citometría de flujo o la PCR, por citar dos ejemplos.

Hoy ya nadie duda de la importancia de la biopsia como herramienta de diagnóstico. Pero, ¿sabemos bien cómo utilizarla? ¿conocemos sus limitaciones? ¿qué podemos esperar y qué debemos exigir del patólogo? ¿cómo optimizar los resultados?. Bien, analicemos parte por parte todo el proceso, desde que nos proponemos la toma de muestras hasta la recepción del resultado y obtendremos algunas respuestas.

Cuándo biopsiar.

El momento en que tomamos la decisión de realizar una biopsia tiene importancia e influye en el resultado. Muchos procesos patológicos son dinámicos. Nacen, crecen, cambian con el tiempo, envejecen y/o mueren (a veces, desgraciadamente, con el propio paciente). La biopsia es una fotografía en el álbum biográfico de ese proceso. Tomada demasiado pronto, cuando la enfermedad está en gestación y aún no ha cobrado forma, puede hacer que pase desapercibida. Un ejemplo: una Micosis fungoide, en sus fases iniciales, puede imitar perfectamente una dermatitis, tardando en revelarse como la neoplasia que es. No es infrecuente que se requieran dos o más biopsias secuenciales para poder identificarla o confirmarla.

Contrariamente, la biopsia tomada demasiado tarde puede perder utilidad. Pienso, por ejemplo, en esas biopsias cutáneas que llegan tras meses o años con problemas dermatológicos. La cronicidad es muy poco informativa y el patólogo no puede hacer mucho más que constatar una “dermatitis crónica hiperplásica”, un lugar común para muchas dermatosis cuando “envejecen”, con independencia de su causa.



Como iré repitiendo a lo largo de todo el artículo, es importante (importante es poco: es fundamental) hablar con el patólogo. Contar con su punto de vista en este aspecto puede ayudar a tomar la decisión y biopsiar en el momento adecuado. Ante la duda, llama a tu patólogo.

Qué y cómo biopsiar

Otra pieza importante del puzle. A primera vista parecería que la pregunta se responde sola: ¿qué biopsiar? “pues la lesión, no?” Sí, por supuesto, pero en la práctica las cosas no siempre son tan obvias. La técnica que escojamos para biopsiar y el tipo de muestreo que realicemos influirán decisivamente en el resultado final.

Hay biopsias fáciles y biopsias intrínsecamente difíciles desde el punto de vista de la toma de muestras. Entre éstas últimas podríamos citar algunas clásicas: biopsias de mucosa nasal o de uniones mucocutáneas, biopsias de hueso, biopsia de bazo, etc, cada una con sus peculiaridades y sus riesgos. Nuevamente, una breve “reunión” telefónica con el patólogo ayudará a optimizar el muestreo si hay dudas o si el caso es especialmente difícil.

En este punto es difícil indicar normas generales sin caer en cierta vaguedad. Baste recordar que cuando leemos una biopsia lo que hacemos es registrar los cambios que se producen en los tejidos como consecuencia de una enfermedad o una disfunción. No existen (o son muy infrecuentes) las lesiones patognomónicas, así que nuestro trabajo es una interpretación subjetiva basada en evidencias objetivas. Como norma general, cuanto más tejido, más información. Y cuanto más información, más información. Lo sé, lo sé, esta última frase parece absurda, pero paso a explicarla a continuación.

Mientras tanto, ante la duda, llama a tu patólogo!

La importancia de la Hoja de Solicitud

Las Hojas de Solicitud que acompañan a las muestras se toman a veces como un mero formalismo, pero son más importantes de lo que

parece. Proporcionar al patólogo toda la información relevante del caso ayudará a obtener un diagnóstico más preciso y a interpretar las lesiones correctamente. Cuanta más información, más información. No es lo mismo diagnosticar un mastocitoma partiendo de una hoja en blanco que sabiendo que al paciente ya se le extirpó una neoplasia idéntica hace nueve meses. El diagnóstico no cambia, pero la interpretación varía radicalmente.

Tengo por costumbre dejar una vieja libreta junto al teléfono. Cuando hablo con un clínico antes de que me envíe la biopsia o antes de elaborar el informe voy tomando notas. Con frecuencia contiene información valiosa sobre el caso que no consta en la Hoja de Solicitud. Así que en este caso, el consejo va para el patólogo: ¡habla con el clínico!

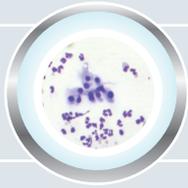
El envío de muestras

Suena a perogrullada, pero las muestras deben enviarse fijadas en formol al 10%, preferiblemente tamponado. Y no sólo eso, sino que además deben enviarse BIEN. Todos los laboratorios de patología conocen el “síndrome del nódulo tubiforme”, ese nódulo introducido a presión en un tubo hematológico que, una vez endurecido (milagrosamente teniendo en cuenta la poca cantidad de formol) y extraído de su prisión sigue teniendo forma de tubo. O esas masas mamarias de 14 y 15 cm introducidas en envases de 7 cm de diámetro de boca...de cristal, por supuesto. O las muestras vanamente fijadas en formol al 0%, también llamado “agua”.

En fin, la lista sería larga.

Conviene tener en stock envases herméticos de diferentes tamaños y formol puro² suficiente para no quedarnos sin en el momento más inoportuno.

En cualquier caso, si hay dudas sobre cómo remitir una muestra en concreto: efectivamente, llama a tu patólogo!



El informe anatomopatológico

La correcta interpretación del informe de biopsia es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas. Los informes están muy estereotipados y constan de un resumen de la historia clínica más relevante, una descripción macroscópica de la pieza o piezas remitidas al laboratorio, una descripción microscópica cargada de palabras extrañas como “anfófilico” o “anisocariosis”, un diagnóstico y unos comentarios finales. Analicemos brevemente estos apartados.

La “Macro”: describe el aspecto y tamaño de la muestra enviada. El patólogo obtiene con ella información muy valiosa. No se interpreta de igual manera un adenocarcinoma mamario de grado I de 1 cm que de 4 cm. Sirve para valorar márgenes o la presencia o ausencia de áreas de necrosis, por ejemplo.

La “Micro”: ésta es, quizás, la parte menos leída del informe por considerarse demasiado “técnica”, pero me gustaría recalcar su importancia. Normalmente se redacta con términos muy escogidos y muy precisos (decir de una neoplasia que es invasiva, localmente infiltrativa o focalmente infiltrativa tiene connotaciones distintas). Vale la pena hacer el esfuerzo de conocer bien la terminología empleada porque desde el punto de vista clínico obtendremos mucha más información. Nuevamente, la comunicación con el patólogo resolverá cualquier duda que se presente.

El Diagnóstico: puede ser de dos tipos, puramente descriptivo (“Dermatitis perivascular hiperplásica” o “Linfadenitis granulomatosa”) o directamente nominativo (“Linfoma difuso de célula B grande, de alto grado, multicéntrico”). Con frecuencia el diagnóstico se acompaña de términos como “compatible con” o “sugestivo de”, términos que diluyen la precisión y añaden cierta vaguedad al resultado de la biopsia. La Patología no es una ciencia exacta y, desgraciadamente, no siempre existe una relación unívoca entre un proceso clínico y su reflejo patológico. Veamos cómo interpretar estos resultados:

“Compatible con A” significa que si el clínico sospecha que el paciente padece A el patólogo

responde que sí, que podría tratarse de A viendo las lesiones en la biopsia. Pero si preguntamos “¿es con toda seguridad A?” entonces el patólogo nos responde que no, porque el proceso B podría justificar igual de bien esas mismas lesiones. Ante eso podemos hacer tres cosas: a) enfadarnos mucho con nuestro patólogo o b) buscar formas adicionales de obtener un diagnóstico o c) resignarnos, de momento, a haber llegado lo más lejos posible (personalmente, sugeriría las opciones b o c).

“Sugestivo de A” nos indica que el patólogo cree que podría tratarse de A pero que no tiene suficientes criterios objetivos para asegurarlo categóricamente. ¿Motivos? variados. Puede que falten técnicas adicionales para confirmar el diagnóstico, puede que la biopsia no sea representativa (muestra insuficiente) o puede que la propia entidad sospechada sea elusiva.

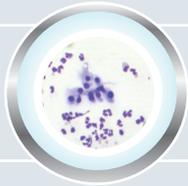
No se trata, por tanto, de comodines para “no mojarse” con un diagnóstico concreto. Al contrario, yo jamás me fiaría de un patólogo que siempre cierra un diagnóstico con absoluta seguridad. Tal vez le falte una visión suficientemente amplia para tener en cuenta todas las posibilidades reales.

Los Comentarios: precisiones, matices, sugerencias, información genérica sobre el proceso, ...lo que cabe en este apartado es muy variable y aquí existe cierta libertad para que el patólogo lo oriente de una forma u otra. Con frecuencia criticado por demasiado escueto o demasiado largo, es difícil (por no decir imposible) redactarlo a gusto de todos. En cualquier caso, este apartado debe aportar información útil para el clínico que ayude en la toma de decisiones.

Las técnicas complementarias

Actualmente disponemos de herramientas adicionales para completar o precisar diagnósticos. El informe de biopsia (o el patólogo directamente) debería indicar su disponibilidad o su necesidad en los casos que lo requieran. Veamos algunas de ellas:

La Inmunohistoquímica (IHQ): empleada de forma sistemática y rutinaria desde finales de los años 70 en medicina humana, su uso en



Patología Veterinaria es más limitado por los sobrecostes que supone. Se fundamenta en la detección y visualización de la presencia o ausencia de proteínas concretas en un tejido. Sirve para la identificación de tipos celulares (por ejemplo, detectando una proteína específica de células epiteliales podemos confirmar que aquello que sospechábamos que era un carcinoma, es realmente un carcinoma). Sirve también para hacer valoraciones pronósticas (por ejemplo, la detección de la proteína Ki-67 y su medición se utiliza actualmente para hacer valoraciones pronósticas de Mastocitomas. Otro ejemplo: el fenotipaje de linfomas es hoy en día imprescindible para la clasificación y valoración tanto terapéutica como pronóstica).

Técnicas de Biología Molecular: las técnicas de PCR (polymerase chain reaction) nos permiten detectar cantidades ínfimas de material genético en un tejido. Especialmente útiles para la detección de agentes infecciosos no detectables o de presencia dudosa en la biopsia (Leishmania, Micobacterias, etc). Una variante de PCR que está llegando a nuestros laboratorios es la que se conoce con las siglas PARR (PCR for Antigen Receptor Rearrangement), la cual permite determinar la clonalidad de una población linfocítica sospechosa de linfoma.

Citometría de flujo: si bien es una técnica más propia de las áreas de hematología o Patología Clínica, su empleo en el diagnóstico y tipificación de leucemias la acerca también al campo de la Anatomía Patológica. Como la IHQ, emplea como herramienta mecanismos inmunológicos para detectar antígenos celulares concretos y, por tanto, subtipos celulares determinados (linfocitos CD4+CD8-, linfocitos CD4-CD8+, etc).

La Histoquímica: la más antigua de las técnicas complementarias, nació casi al mismo tiempo que la propia histología. Aún hoy echamos mano de diversas técnicas tintoriales para la detección de grupos de sustancias concretos (Oil Red O para lípidos, Rojo Congo para amiloide, etc).

El oficio de Patólogo

Hablaba al principio de “la discreta participación del patólogo”. Y es que el nuestro es un trabajo que raramente se hace visible para el

público general. Trabajamos con y para el veterinario clínico, idealmente en perfecta sintonía, pero no vamos más allá. Sin ser bueno ni malo, esta posición (que no es exclusiva del patólogo veterinario y que también vive el médico anatomopatólogo) entraña un riesgo y tiene una implicación.

El riesgo que corre el patólogo es llegar a olvidar que detrás del portaobjetos teñido con hematoxilina y eosina hay un paciente, un perro, un gato. Y también personas, que están preocupadas y esperan una solución a la enfermedad de sus mascotas. Si el patólogo pierde de vista este hecho, pierde también el sentido de su trabajo.

La implicación es que la Medicina Veterinaria avanza rápido y existen cada vez más y mejores especialistas: mejores oncólogos, mejores cirujanos...y ello exige a los patólogos (actuales y futuros) redoblar esfuerzos para estar a la altura y cubrir las expectativas, mejorando conocimientos y herramientas que aporten diagnósticos cada vez más precisos y más completos.

¿Citología o Biopsia?

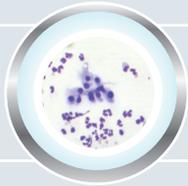
Con frecuencia se plantea el dilema entre realizar una citología o ir directamente a la biopsia. Todos conocemos las ventajas de la citología: es una técnica simple, ofrece resultados de forma rápida y tiene un coste bajo. La biopsia es técnicamente algo más³ elaborada, el resultado tarda un poco más y el coste para el propietario es mayor. Veamos algunas situaciones corrientes:

Neoplasias mamarias: biopsiar siempre. La citología puede ser útil para discernir entre inflamación/neoplasia, pero su sensibilidad y especificidad a la hora de valorar neoplasias es bastante baja.

Hepatopatías difusas: biopsiar siempre. Si bien la citología es una buena elección para lesiones nodulares hepáticas, pierde fuerza ante procesos difusos en los que la arquitectura de la lesión es básica.

Esplenomegalias: aquí la citología puede ser una buena herramienta, pero sin olvidar sus limitaciones. Quizá no sea óptima para detectar

³ No puedo evitar hacer un comentario al respecto y subrayar el esfuerzo que hacen todos los laboratorios de Patología Veterinaria por ofrecer los resultados en plazos de 24-48 h. Baste recordar que el resultado de una biopsia humana, tanto en servicios públicos como privados, nunca tarda menos de 10 días, normalmente 2-3 semanas.



hiperplasia linfoides, infartos, hematomas o neoplasias vasculares pero sí puede serlo, por ejemplo, para diagnosticar un linfoma. No hace falta decir que la biopsia posterior es mandatoria.

Lesiones cavitadas o de contenido líquido: en general la biopsia es más útil que la citología. Los líquidos de formaciones quísticas (quistes cutáneos, paraprostáticos, salivares) con frecuencia son poco informativos y la clave diagnóstica está en la célula secretora de la pared, difícil de obtener en una punción.

Médula ósea: contrariamente a la norma general, con frecuencia es mucho más útil la citología que la biopsia.

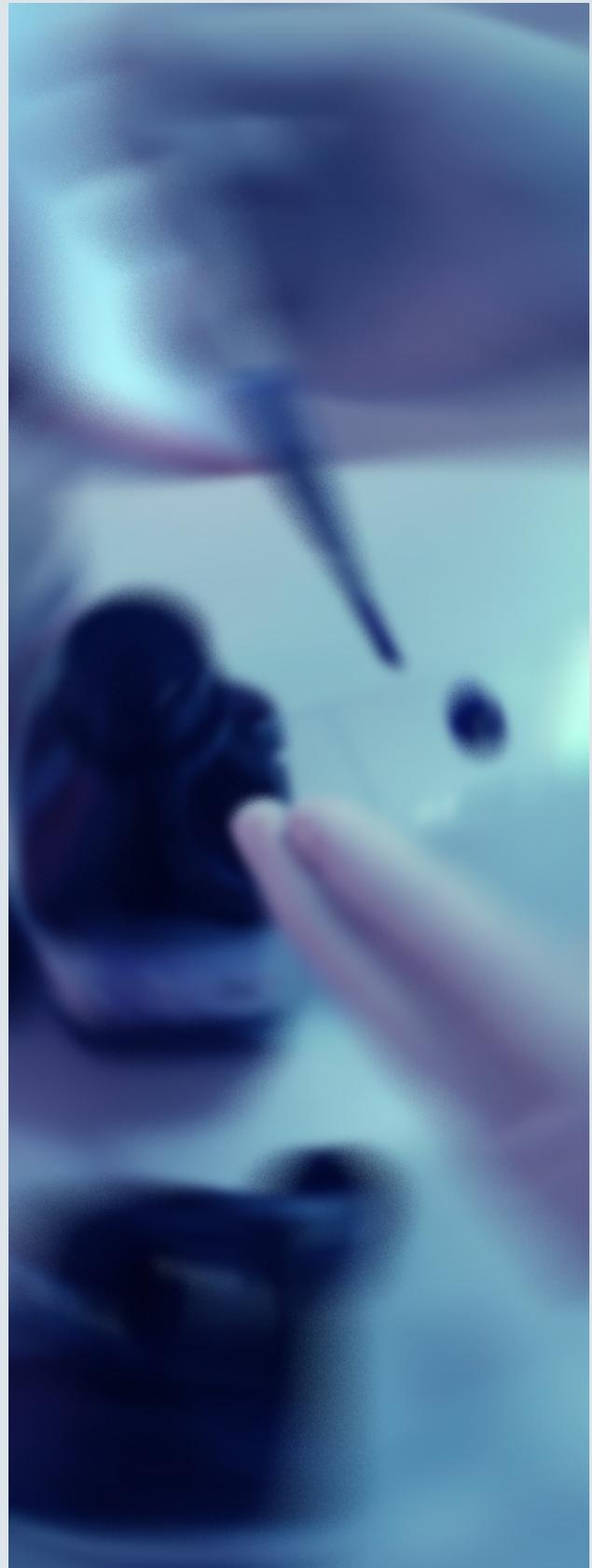
Sospecha de Linfoma: la biopsia va a ser obligada, pero la citología es de gran utilidad para confirmar una neoplasia y descartar procesos simplemente reactivos.

Sospecha de Osteosarcoma: si la lesión es radiológicamente muy lítica, la citología es una gran herramienta. Si es muy productiva (osteogénica), ni lo intentéis.

Estos son sólo algunos ejemplos prototípicos y la lista podría hacerse muy larga. Factores menos generalizables como la urgencia o los costes o la accesibilidad de la lesión intervienen en la decisión final.

DANIEL BORRÁS

Responsable de la Unidad de Anatomía Patológica Veterinaria de Laboratorios Echevarne.



Apoptus®

El soporte terapéutico que refuerza el tratamiento oncológico

Estimulación inmunidad
base celular y actuación sobre
el metabolismo de la célula tumoral.

Indicaciones:

Refuerzo terapéutico nutricional para mascotas en tratamiento quimioterápico.

Después de cirugías oncológicas en las que el propietario no acepte quimioterapia.

Solicita información sobre Apoptus en:

info@uranovet.com

T 900 809 965



urano®
vet

Urano, siempre con el veterinario



FIBROSARCOMA FELINO,

RECIDIVANTE Y ANÁRQUICO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO

Pilar Hidalgo.

Centro Clínico Veterinario de Córdoba

Introducción:

El fibrosarcoma continua siendo un problema frecuente, poco agradecido y no exento de controversia en el día a día de la atención veterinaria a las mascotas felinas. Aunque se habla de fibrosarcoma post-vacunal, la histopatología abarca más tipos histológicos y el nombre más apropiado sería sarcoma del sitio de inyección, ya que puede producirse por otros medicamentos.

En 1991, Hendrick y Goldschmidt, de la Universidad de Pensilvania, envían una carta titulada "Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats?" al Journal of the American Veterinary Medical Association¹. La Dra. Hendrick observaba desde años antes un aumento de la incidencia de estos tumores, que además se presentaban con más frecuencia en la región escapular, zona habitualmente utilizada para la administración de la vacuna antirrábica. Este aumento de incidencia coincidía en el tiempo con una ley de 1987 que obligaba a la vacunación antirrábica en todos los gatos.

La respuesta a esta publicación fue la realización de gran cantidad de estudios retrospectivos, casos clínicos y estudios epidemiológicos, creándose gran alarma entre la comunidad veterinaria y los dueños de las mascotas.

En 1993 Kass y col. publican los resultados de un estudio epidemiológico², en el que detectan que no sólo existe un riesgo aumentado con la vacuna de la rabia, sino también con otras vacunas como la FelV e inyecciones no vacunales. La encuesta destaca que un gato vacunado frente a la leucemia felina tiene un riesgo entre 2,8 y 5,5 veces superior de sufrir un fibrosarcoma que un gato no vacunado. En el caso de la vacunación antirrábica el riesgo es 1,83 a 2,09 veces mayor. Además el riesgo parecía aumentar cuando se administraban repetidas inyecciones a lo largo del tiempo en la misma localización anatómica.

Casi simultáneamente, en 1994, Hendrick y col. publican los resultados de otra encuesta con 239 fibrosarcomas felinos³. Según la encuesta existe una relación entre los fibrosarcomas en los puntos de inyección y la vacunación frente a la leucemia felina (un riesgo 2,92 veces mayor respecto de los gatos no vacunados), pero no con la vacunación contra la rabia.

En respuesta a este problema, la American Veterinary Medical Association (AVMA), American Animal Hospital Association (AAHA), American Association of Feline Practitioner (AAFP) y Veterinary Cancer Society (VCS) formaron conjuntamente la Vaccine-Associate Feline Saecoma Task Force (VAFSTF)⁴ en 1996, cuya misión fue coordinar la respuesta al problema, tanto desde el punto de vista de la investigación como de la educación de los veterinarios y propietarios, y que posteriormente se disolvió en 2005.

En este artículo y en base a un caso reciente en nuestro centro, exponemos una citología tipo y aprovechamos para hacer una revisión bibliográfica de los avances y estudios a partir del año 2000.



FIBROSARCOMA FELINO,

RECIDIVANTE Y ANÁRQUICO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO
Pilar Hidalgo.

Exposición del caso:

Se trata de un paciente felino, "Luna", cruce de persa con siamés, de 11'5 años de edad y 6'6 kg de peso.

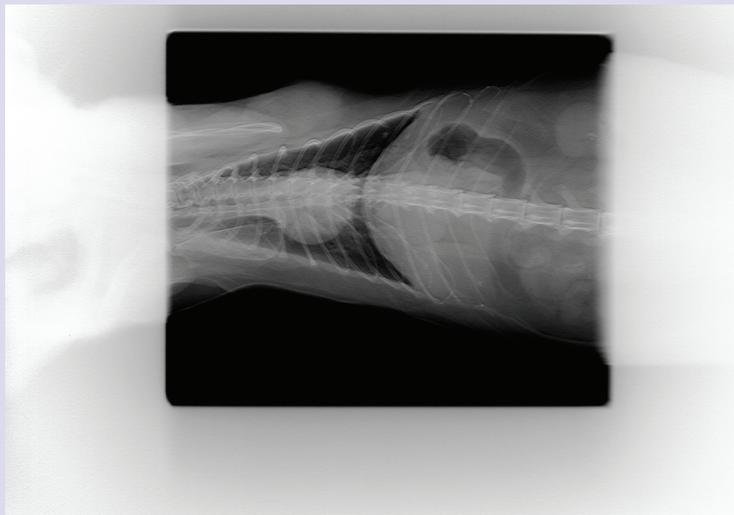
Se operó de una masa en zona axilar izquierda, del tamaño de un garbanzo, hace un año y medio. Fue diagnosticada como un "bultito de grasa" y no se realizó citología de la lesión. Según nos comenta la propietaria la incisión realizada fue de pequeño tamaño, no se dejaron márgenes de seguridad, por tanto.

Hace unos tres meses ha aparecido en el mismo lugar una masa de consistencia quística y crecimiento rápido, de unos 3 cms de diámetro cuando la vemos en consulta.

Se seda al animal para su exploración (es agresiva) y se palpa en zona dorsal a la masa quística otra zona de consistencia firme. Se realiza punción de esta segunda zona, obteniendo un fluido amarillento y de consistencia viscosa. En la citología de este líquido se observa gran cantidad de células inflamatorias (neutrófilos) y bacterias (cocos).

Se insta un tratamiento con cefovecina y robenacoxib durante 14 días, disminuyendo considerablemente el tamaño del tumor, hasta llegar a unos 3 cms de diámetro. Se plantea la cirugía previo chequeo, ante la sospecha de fibrosarcoma postvacunal.

Radiografías torácicas



No se evidencian metástasis pulmonares.



FIBROSARCOMA FELINO,

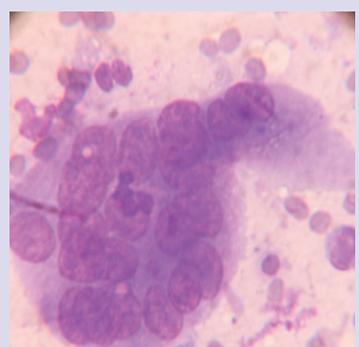
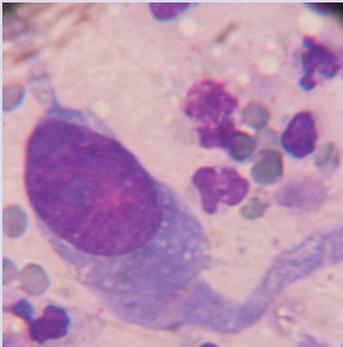
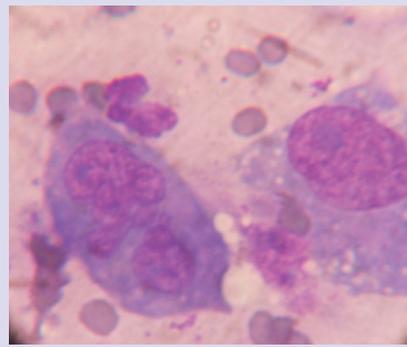
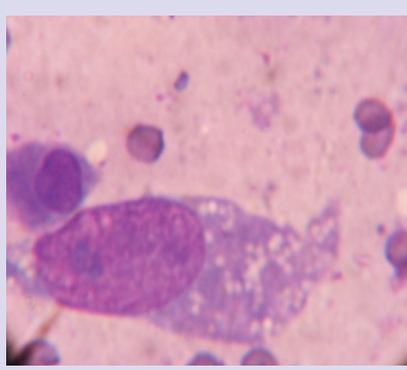
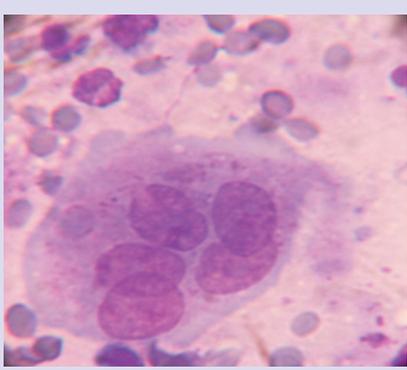
RECIDIVANTE Y ANÁRQUICO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO

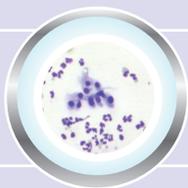


Los datos hallados en hemograma y bioquímica tenían escaso significado clínico:

- Anemia moderada, normocítica, arregenerativa, con Hb 7.6 mg/dl y Hto 18.8%
- Leve monocitosis de 1700 clas/microL de un total de 8060 leucocitos/microlitro
- Bioquímica con perfil hepatorenal normal.

Estos hallazgos son de difícil interpretación, ya que los dueños del animal no quisieron realizar más pruebas complementarias, salvo una ecografía abdominal sin hallazgos valorables. A pesar de la anemia moderada y de no realizarse más pruebas complementarias, a petición de los dueños del animal se procede a la extirpación del tumor. Se procede a resección agresiva, dejando margen de seguridad de 3 cm. Se realiza una punción una vez quitado el tumor, en cuya citología se observan las siguientes imágenes:





FIBROSARCOMA FELINO,

RECIDIVANTE Y ANÁRQUICO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO

El animal evolucionó favorablemente y se retiraron los puntos a los 12 días de la intervención quirúrgica.

El resultado de la histopatología confirmó el diagnóstico presuntivo de fibrosarcoma felino:

“Microscópicamente se aprecia una proliferación neoplásica de estirpe mesenquimal constituida por células de morfología fusiforme, núcleo ovalado eucromático, y uno o más nucléolos prominentes. Las células tumorales crecen de manera difusa o bien se disponen en haces o fascículos orientados en las distintas direcciones del espacio. Entre las células neoplásicas se observa un escaso estroma constituido por fibras de colágeno maduras. El grado de atipia celular es bajo mientras que el índice mitótico es moderado. Los bordes de las piezas remitidas están ocupados por el tumor al corresponder a fragmentos del mismo”

“Se trata de un tumor maligno de estirpe mesenquimal colágeno-productivo. Este tipo de tumor en los gatos presenta inicialmente una malignidad local de forma que, de manera genérica, la posibilidad de recidiva es alta debido al crecimiento normalmente infiltrativo en tejidos adyacentes. La probabilidad de metástasis a distancia es menor en una fase precoz de la neoplasia, aunque conforme transcurre el tiempo dicha probabilidad de diseminación a distancia va aumentando (ganglios linfáticos regionales, pulmón, etc). El tratamiento indicado es la resección quirúrgica completa del tumor dejando amplios márgenes de tejido sano y realizar una vigilancia y seguimiento periódico del animal.

Discusión:

Importancia del problema:

Los fibrosarcomas son el segundo tumor cutáneo más frecuente en gatos. Distintas series estiman una incidencia baja, entre 1 cada 1000 y 10000 vacunaciones^{2,5,6,7} si bien es suficiente para justificar unos 300-500 sarcomas posvacunales/año en Canadá y aproximadamente 2000 casos/año en Estados Unidos⁸ (la prevalencia real es probablemente mayor, dado que estos cálculos están basados exclusivamente en casos con confirmación histopatológica). Aunque hablamos de tumoraciones locales, esta patología es engañosamente agresiva, pues, nuestra experiencia y la de muchos compañeros es la tendencia a la recidiva local a pesar de la impresión clínica y confirmación histológica de exéresis completa^{24,25}, siendo frecuente que la extirpaciones repetidas compliquen la cirugía por no tener piel suficiente para cubrir la herida. Por otro lado, el aumento de la supervivencia logrado con los diversos tratamientos hace que comience a verse enfermedad metastásica y otras complicaciones locales (algunas series estiman 22% de enfermedad metastásica en gatos sometidos a tratamiento combinado con cirugía, quimioterapia y radioterapia conjuntas).⁴

Etiopatogenia y genética:

El mecanismo exacto que origina estos tumores sigue siendo origen de controversia, aunque se sospecha que cambios inflamatorios crónicos en el sitio de inyección degeneran en cambios neoplásicos, (se produce transformación maligna de fibroblastos activados en la periferia de los nódulos formados en una celulitis granulomatosa-necrotizante provocada en el sitio de inyección). Diversas fuentes apuntan a los iones de aluminio^{9,10,14} contenidos en los adyuvantes de las vacunas contra la rabia y contra la leucemia felina. La asociación microchips y otros fármacos es débil y difícilmente demostrable, ya que en estos casos no se pueden descartar vacunaciones en el mismo punto en la mayoría de los casos. Aunque dicha asociación es estadísticamente débil y más difícilmente demostrable, existen múltiples comunicaciones de casos^{12,13,15,33} al respecto, e incluso hemos encontrado en la literatura un estudio de casos y controles que señala a los corticoides¹¹ de liberación prolongada como otra posible agente causal (interpretamos que este hecho puede deberse a la tendencia a producir paniculitis necrotizante debido a las características galénicas del producto).

El intervalo desde la vacunación hasta la detección del tumor puede ser tan corto como unos 3-4 meses o incluso de más de 10 años, si bien la mayoría se producen entre 1-3 años después de la vacunación⁴.

El tumor resultante es un sarcoma de alto grado, sobre el que influyen factores asociados a la formulación vacunal (adyuvantes utilizados) y factores genéticos. Respecto a la genética se ha descrito fuerte asociación con polimorfismos del gen felino p53 como factor predisponente individual.^{16,17,18} La detección de tales polimorfismos incluso ha sido propuesta como un marcador pronóstico acerca del riesgo de recurrencia y por tanto de supervivencia (se propone la detección postquirúrgica de tales alteraciones).



Histopatología:

Al menos un 80% son histológicamente clasificados como fibrosarcoma, aunque también se ven otros tipos histológicos como osteosarcoma, condrosarcoma y otros sarcomas de alto grado.

Las características típicas observadas suelen corresponder a una marcada anisocariosis e hiperchromía, gigantismo celular, numerosas mitosis y zonas de necrosis¹⁴ por licuefacción, así como numerosos agregados linfoides alrededor de la periferia del tumor.

Tratamiento:

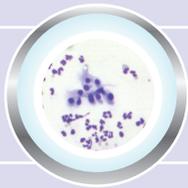
La resección quirúrgica con márgenes amplios^{19,20,24,25} sigue siendo el tratamiento de elección, aunque pueden utilizarse tanto quimioterapia como radioterapia como terapia adyuvante^{40,44,47,49}. Existen diversas dificultades que afectan a todos los tratamientos:

- No todos los tumores son resecables, pues hay que tener en cuenta el grado de malignidad del tumor, la localización y el tamaño (que pueden entrañar dificultades mecánicas cuando en extirpaciones repetidas ya se ha resecado gran cantidad de piel) y la condición previa del paciente (patología asociada, pacientes geriátricos...)
- Aunque se han utilizado doxorubicina, ciclofosfamida y vincristina con una eficacia aceptable, su uso es limitado por los frecuentes efectos adversos/toxicidad²¹. Su uso quizás deba ser planteado en tumores con alto grado histológico de malignidad dada la tendencia a metástasis distales en estos casos²².
- En nuestro medio, otros fármacos como la lomustina (actualmente tenemos datos de ensayos clínicos en fase2)²³ y la radioterapia no son siempre accesibles, bien por la propia disponibilidad o bien por limitantes socioeconómicos.

El tamaño y la histología del tumor son los principales factores pronósticos de recurrencia, así como la obtención de unos márgenes quirúrgicos no infiltrados^{22,24,25,26}. Se ha mostrado mayor supervivencia y menor tasa de recurrencia cuando los tumores infiltrados son menores de 2cm con respecto a tumores mayores de 2 cm.

Respecto a la capacidad metastásica, es más frecuente cuando se consiguen supervivencias más prolongadas⁴ y con frecuencia afectan a tejido pulmonar, aunque existen casos de localizaciones atípicas como metástasis uveales bilaterales²⁷.

También existen casos de aparición bilateral tras haberse administrado una dosis vacunal de recuerdo en el lado contralateral a la lesión varios meses después²⁸ (esto podría sugerir una predisposición genética importante, aunque la casuística es muy escasa como para analizar este aspecto).



Perspectivas futuras:

Tras las recomendaciones y los protocolos recomendados por la Vaccine-Associate Feline Saecoma Task Force (VAFSTF)⁴, que incluían un uso más selectivo de la vacunación contra la leucemia felina y utilizar zonas distintas para la vacunación más susceptibles de amputación, y la aparición de vacunas no adyuvadas, se esperaba que la incidencia de la enfermedad así como la tasa de curación lograda fuera superior, sin embargo, estudios recientes al respecto muestran que no ha sido así⁴.

La localización de los tumores cambió³⁰, aumentando en las zonas de inyección propuestas por la VAFSTF, pero no ha habido ningún cambio significativo sobre la prevalencia global, aunque es posible que la prevalencia disminuya a medida que fallezcan los gatos más ancianos.

Respecto a las vacunas no adyuvadas, son más caras y de administración anual, existiendo otros productos que pueden utilizarse cada 3-4 años siendo más económicos. El dilema ético de usar una u otra vacuna, en nuestra opinión, no es tal dilema si dotamos al dueño de la mascota de la capacidad de decidir mediante una información adecuada, sobre todo teniendo en cuenta que disponemos de tales vacunas en nuestro medio.

Respecto a futuras terapias^{23,31,32,34,35,36,37,38,39,41,42,43,45,46,48}, nuevos fármacos administrados junto a nanopartículas así como la electroquimioterapia y la terapia génica pueden suponer un avance importante al aumentar la biodisponibilidad local de los fármacos con menores efectos adversos sistémicos. Los modelos experimentales basados en embriones de pollo⁵⁰ permitirán la experimentación de nuevas moléculas in vivo, y probablemente en el futuro poder seleccionar fármacos de forma individualizada a cada paciente. Es muy probable que las mencionadas terapias sean potentes aliados en el futuro, aunque la mayoría se encuentran aún en fases experimentales (ensayos clínicos fases 1-2).

Conclusiones:

La cirugía con o sin terapia adyuvante mediante radioterapia/quimioterapia sigue siendo el tratamiento de elección para el sarcoma posvacunal felino. La quimioterapia debe plantarse sobre todo en casos de alto grado de malignidad histológica. El seguimiento durante al menos dos años tras una paniculitis así como la detección precoz de las tumoraciones (proponemos la palpación de la zona de punción en las revisiones de rutina del animal) son fundamentales en el diagnóstico precoz de la lesión, siendo su extirpación en fases precoces (tumores menores de 2 cm) la que consigue mayor tasa de supervivencia. El diagnóstico histológico ha de obtenerse siempre que sea posible para hacer un seguimiento postoperatorio exhaustivo durante al menos dos años.



FIBROSARCOMA FELINO,

RECIDIVANTE Y ANÁRQUICO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO

Bibliografía:

1. Hendrick MJ, Goldschmidt MH. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *J Am Vet Med Assoc.* 1991;199:968.
2. Kass PH, Barnes WG, Jr, Spangler WL, et al. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1993;203:396-405
3. Hendrick MJ. Historical review and current knowledge of risk factors involved in feline vaccine-associated sarcomas. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213:1422-1423
4. Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force. The current understanding and management of vaccine-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226:1821-1842
5. McEntee MC, Page RL. Feline vaccine-associated sarcomas. *Vet Intern Med.* 2001;15:176-182.
6. Lester S, Clemett T, Burt A. Vaccine site-associated sarcomas in cats: Clinical experience and a laboratory review (1982-1993) *J Am Anim Hosp Assoc.* 1996;32:91-95.
7. Coyne MJ, Reeves NC, Rosen DK. Estimated prevalence of injection-site sarcomas in cats during 1992. *J Am Vet Med Assoc.* 1997;210:249-251.
8. Kirpensteijn J. Feline injection site-associated sarcoma. Is it a reason to critically evaluate our vaccination policies? *Vet Microbiol.* 2006;117:59-65.
9. Madewell BR, Griffey SM, McEntee MC, Leppert VJ, Munn RJ: Feline vaccine-associated fibrosarcoma: an ultrastructural study of 20 tumors (1996-1999). *Vet Pathol.* 2001 Mar; 38(2):196-202.
10. Couto SS, Griffey SM, Duarte PC, Madewell BR: Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Vet Pathol.* 2002 Jan; 39(1):33-41.
11. Srivastav A, Kass PH, McGill LD, Farver TB, Kent MS. Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2012 Sep 1;241(5):595-602.
12. Munday JS, Banyay K, Aberdein D, French AF. Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. *J Feline Med Surg.* 2011 Dec;13(12):988-91.
13. Carminato A, Vascellari M, Marchioro W, Melchiotti E, Mutinelli F. Microchip-associated fibrosarcoma in a cat. *Vet Dermatol.* 2011 Dec;22(6):565-9.
14. Deim Z, Palmi N, Cserni G. Feline vaccine-associated fibrosarcoma induced by aluminium compound in two cats: short communication. *Acta Vet Hung.* 2008 Mar;56(1):111-6
15. Daly MK, Saba CF, Crochik SS, Howerth EW, Kosarek CE, Cornell KK, Roberts RE, Northrup NC. Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. *J Feline Med Surg.* 2008 Apr;10(2):202-5
16. Banerji N, Kapur V, Kanjilal S. Association of germ-line polymorphisms in the feline p53 gene with genetic predisposition to vaccine-associated feline sarcoma. *J Hered.* 2007;98(5):421-7
17. Banerji N, Kanjilal S. Somatic alterations of the p53 tumor suppressor gene in vaccine-associated feline sarcoma. *Am J Vet Res.* 2006 Oct;67(10):1766-72.
18. Hershey AE, Dubielzig RR, Padilla ML, Helfand SC. Aberrant p53 expression in feline vaccine-associated sarcomas and correlation with prognosis. *Vet Pathol.* 2005 Nov;42(6):805-11.
19. Phelps HA, Kuntz CA, Milner RJ, Powers BE, Bacon NJ. Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2011 Jul 1;239(1):97-106.
20. Scarpa F, Sabattini S, Marconato L, Capitani O, Morini M, Bettini G. Use of histologic margin evaluation to predict recurrence of cutaneous malignant tumors in dogs and cats after surgical excision. *J Am Vet Med Assoc.* 2012 May 15;240(10):1181-7.
21. MacDonald V. Review Chemotherapy: managing side effects and safe handling. *Can Vet J.* 2009 Jun; 50(6):665-8.
22. Romanelli G, Marconato L, Olivero D, Massari F, Zini E. Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001-2007). *J Am Vet Med Assoc.* 2008 Apr 15;232(8):1193-9.
23. Saba CF, Vail DM, Thamm DH. Phase II clinical evaluation of lomustine chemotherapy for feline vaccine-associated sarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2012 Dec;10(4):283-91
24. Hershey AE, Sorenmo KU, Hendrick MJ, et al. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996) *Am Vet Med Assoc.* 2000;216:58-61.
25. Davidson EB, Gregory CR, Kass PH. Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Vet Surg.* 1997;26:265-269
26. Dillon CJ, Mauldin GN, Baer KE. Outcome following surgical removal of nonvisceral soft tissue sarcomas in cats: 42 cases (1992-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2005 Dec 15;227(12):1955-7.
27. Mowat FM, Langohr IM, Bilyk O, Koterbay A, Pierce KE, Petersen-Jones SM. Bilateral uveal metastasis of a subcutaneous fibrosarcoma in a cat. *Vet Ophthalmol.* 2012 Nov;15(6):391-7.
28. De Man MM, Ducatelle RV. Bilateral subcutaneous fibrosarcomas in a cat following feline parvo-, herpes- and calicivirus vaccination. *J Feline Med Surg.* 2007 Oct;9(5):432-4.
29. Brian Wilcock, Anne Wilcock, Katherine Bottoms. Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *Can Vet J.* 2012 April; 53(4): 430-434.
30. Shaw SC, Kent MS, Gordon IK, et al. Temporal changes in characteristics of injection-site sarcomas in cats: 392 cases (1990-2006) *J Am Vet Med Assoc.* 2009;234:376-380
31. Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Review Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002 Sep 13; 54(5):631-51



FIBROSARCOMA FELINO,

RECIDIVANTE Y ANÁRQUICO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO

32. Spugnini EP, Fanciulli M, Citro G, Baldi A. Preclinical models in electrochemotherapy: the role of veterinary patients. *Future Oncol.* 2012 Jul;8(7):829-37
33. Martano M, Morello E, Iussich S, Buracco P. A case of feline injection-site sarcoma at the site of cisplatin injections. *J Feline Med Surg.* 2012 Oct;14(10):751-4 .
34. Woods S, de Castro Marques AI, Renwick MG, Argyle SA, Yool DA. Nanocrystalline silver dressing and subatmospheric pressure therapy following neoadjuvant radiation therapy and surgical excision of a feline injection site sarcoma. *J Feline Med Surg.* 2012 Mar;14(3):214-8 .
35. Lawrence J, Saba C, Gogal R Jr, Lamberth O, Vandenplas ML, Hurley DJ, Dubreuil P, Hermine O, Dobbin K, Turek M. Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Vet Comp Oncol.* 2012 Jun;10(2):143-54 .
36. Kleiter M, Tichy A, Willmann M, Pagitz M, Wolfesberger B. Concomitant liposomal doxorubicin and daily palliative radiotherapy in advanced feline soft tissue sarcomas. *Vet Radiol Ultrasound.* 2010 May-Jun;51(3):349-55.
37. Hüttinger C, Hirschberger J, Jahnke A, Köstlin R, Brill T, Plank C, Küchenhoff H, Krieger S, Schillinger U. Neoadjuvant gene delivery of feline granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using magnetofection for the treatment of feline fibrosarcomas: a phase I trial. *J Gene Med.* 2008 Jun;10(6):655-67 .
38. Hampel V, Schwarz B, Kempf C, Köstlin R, Schillinger U, Küchenhoff H, Fenske N, Brill T, Hirschberger J. Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon-omega. *J Vet Intern Med.* 2007 Nov-Dec;21(6):1340-6.
39. Jahnke A, Hirschberger J, Fischer C, Brill T, Köstlin R, Plank C, Küchenhoff H, Krieger S, Kamenica K, Schillinger U. Intra-tumoral gene delivery of feline-2, feline-gamma and feline-CSF using magnetofection as a neoadjuvant treatment option for feline fibrosarcomas: a phase-I study. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2007 Dec;54(10):599-606.
40. Hahn KA, Endicott MM, King GK, Harris-King FD. Evaluation of radiotherapy alone or in combination with doxorubicin chemotherapy for the treatment of cats with incompletely excised soft tissue sarcomas: 71 cases (1989-1999). *J Am Vet Med Assoc.* 2007 Sep 1;231(5):742-5.
41. Rassnick KM, Rodriguez CO, Khanna C, Rosenberg MP, Kristal O, Chaffin K, Page RL. Results of a phase II clinical trial on the use of ifosfamide for treatment of cats with vaccine-associated sarcomas. *Am J Vet Res.* 2006 Mar;67(3):517-23.
42. Jourdier TM, Moste C, Bonnet MC, Delisle F, Tafani JP, Devauchelle P, Tartaglia J, Moingeon P. Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcomas using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL2). *Gene Ther.* 2003 Dec;10(26):2126-32.
43. Poirier VJ, Thamm DH, Kurzman ID, Jeglum KA, Chun R, Obradovich JE, O'Brien M, Fred RM 3rd, Phillips BS, Vail DM. Liposome-encapsulated doxorubicin (Doxil) and doxorubicin in the treatment of vaccine-associated sarcoma in cats. *J Vet Intern Med.* 2002 Nov-Dec;16(6):726-31.
44. Kobayashi T, Hauck ML, Dodge R, Page RL, Price GS, Williams LE, Hardie EM, Mathews KG, Thrall DE. Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 2002 Sep-Oct;43(5):473-9.
45. Banerji N, Li X, Klausner JS, Kapur V, Kanjilal S. Evaluation of in vitro chemosensitivity of vaccine-associated feline sarcoma cell lines to vincristine and paclitaxel. *Am J Vet Res.* 2002 May;63(5):728-32.
46. Fan TM, Kitchell BE, Dhaliwal RS, Jones PD, Hintermeister JG, Paria BC. Hematological toxicity and therapeutic efficacy of lomustine in 20 tumor-bearing cats: critical assessment of a practical dosing regimen. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2002 Jul-Aug;38(4):357-63.
47. Cohen M, Wright JC, Brawner WR, Smith AN, Henderson R, Behrend EN. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Dec 1;219(11):1582-9.
48. Tozon N, Sersa G, Cemazar M. Electrochemotherapy: potentiation of local antitumour effectiveness of cisplatin in dogs and cats. *Anticancer Res.* 2001 Jul-Aug;21(4A):2483-8.
49. Bregazzi VS, LaRue SM, McNeil E, Macy DW, Dernel WS, Powers BE, Withrow SJ. Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Feb 15;218(4):547-50.
50. [HYPERLINK "http://link.springer.com/search?facet-author="K.+Zabielska""K.Zabielska](http://link.springer.com/search?facet-author=), [HYPERLINK "http://link.springer.com/search?facet-author="R.+Lechowski""R.Lechowski](http://link.springer.com/search?facet-author=), [HYPERLINK "http://link.springer.com/search?facet-author="M.+Król""M.Król](http://link.springer.com/search?facet-author=), [HYPERLINK "http://link.springer.com/search?facet-author="K.+M.+Pawłowski""K.M.Pawłowski](http://link.springer.com/search?facet-author=), [HYPERLINK "http://link.springer.com/search?facet-author="T.+Motyl""T.Motyl](http://link.springer.com/search?facet-author=), [HYPERLINK "http://link.springer.com/search?facet-author="I.+Dolka""I.Dolka](http://link.springer.com/search?facet-author=), [HYPERLINK "http://link.springer.com/search?facet-author="A.+bikowski""A.bikowski](http://link.springer.com/search?facet-author=). Derivation of feline vaccine-associated fibrosarcoma cell line and its growth on chick embryo chorioallantoic membrane – a new in vivo model for veterinary oncological studies *Vet Res Commun.* 2012 December;36(4):227–233.

Pilar Hidalgo.

Centro Clínico Veterinario de Córdoba

Pablo Cigüenza del Ojo,
 Director de CIDVET-Citología Diagnóstica Veterinaria.

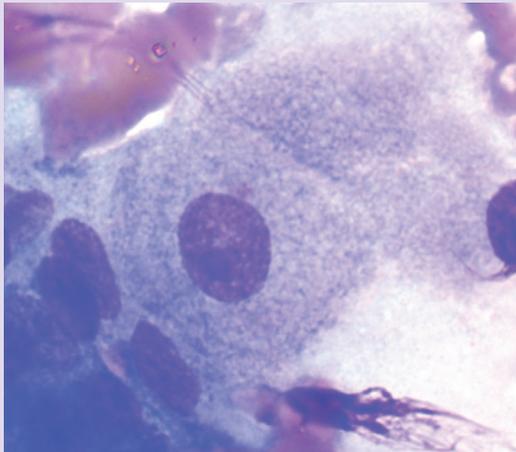


imagen 1

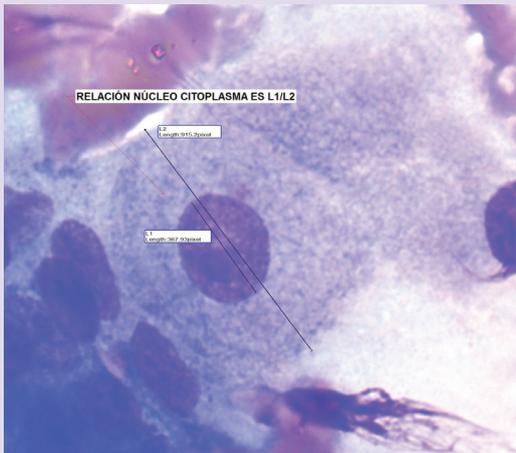


imagen 2

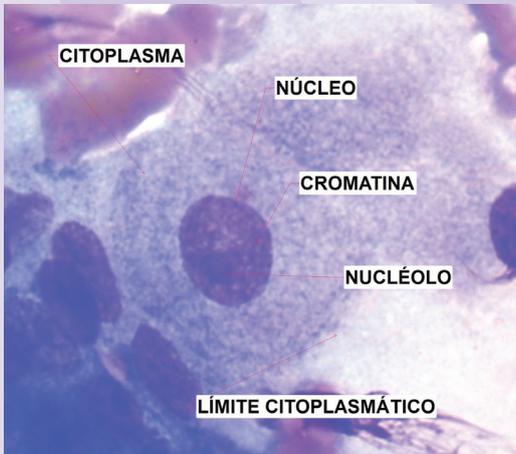


imagen 3

Estimados compañeros, en los números anteriores hemos podido aprender a elegir el momento para realizar una citología, así como cuál es la técnica de elección para obtener la mayor cantidad de material con la máxima conservación de la arquitectura celular. Por último también sabemos qué tinción será la ideal para cada caso.

A partir de esta entrega vamos a aprender a visualizar lesiones, neoplasias, la naturaleza de las células....Desde un punto de vista general, con la citología tenemos que tener un primer objetivo claro, que es distinguir lo que estamos viendo entre:

- Tejido normal o Hiperplásico
- Inflamación
- Daño Tisular
- Neoplasia:
 - o Benigna
 - o Maligna

Antes de meternos de lleno en materia, creo que es interesante saber qué elementos tenemos que saber distinguir y valorar en una célula, tanto como si es normal como si es patológico. Más adelante hablaremos de los criterios de malignidad, y para ello debemos saber distinguir:

(imágenes de la 1 a la 3)

A.La pared o límites citoplasmáticos (son marcados o no, irregulares o no...)

B.El espacio intracitoplasmático. Y dentro de él:

- i. Está teñido o no
- ii. Presenta vacuolas o no
- iii. Granulaciones o no
- iv. Agentes infecciosos o no

C.El núcleo (forma, límites, es único o no). Y dentro de él:

- i.Cromatina: es laxa o no
- ii. Nucléolos: uno o varios, tamaño normal o no...

D.Relación N: C, es el cociente que resulta de dividir en área del núcleo con la del citoplasma, cuanto mayor sea el núcleo mayor será el cociente, y al revés, cuanto mayor sea el citoplasma respecto al núcleo, menor será el cociente.

Pablo Cigüenza del Ojo,
 Director de CIDVET-Citología Diagnóstica Veterinaria.

1. TEJIDOS NORMALES // HIPERPLÁSICOS

En un tejido sin alteraciones las células presentarán una uniformidad en cuanto al tamaño celular, nuclear y nucleolar se refiere. También la relación N:C se mantiene estable (la que sea normal para cada tejido).

En el mismo grupo incluimos a los tejidos hiperplásicos, es decir, el crecimiento no neoplásico de los tejidos, como respuesta a distintos estímulos tales como son las lesiones tisulares, efectos hormonales...

Al ser un crecimiento no neoplásico, las células son completamente normales y semejantes a su tejido de origen. Se dice que su crecimiento es simétrico, y que por citología podemos ver tan sólo una relación N:C ligeramente mayor, así como que en determinados tejidos se puede ver claramente un aumento del número de células exfoliadas. (imágenes de la 4 a la 7)

INFLAMACIONES

En muchos casos, nos sentimos más cómodos identificando las células inflamatorias antes que las tisulares, seguramente debido a que las hemos visto mucho más (sobre todo en los frotis sanguíneos). Un buen método para empezar con la citología es llegar a esta primera conclusión (aunque como veremos en otras entregas no siempre será fácil): ¿estamos ante una inflamación o ante un tumor?

Eso sí, debemos de tener la precaución de pensar que estas células inflamatorias no tienen por qué presentar la misma morfología que en un frotis sanguíneo, estas pueden alterarse debido a la propia inflamación o incluso por la manipulación de la muestra obtenida (exceso de aspiración, demasiada presión durante la extensión...)

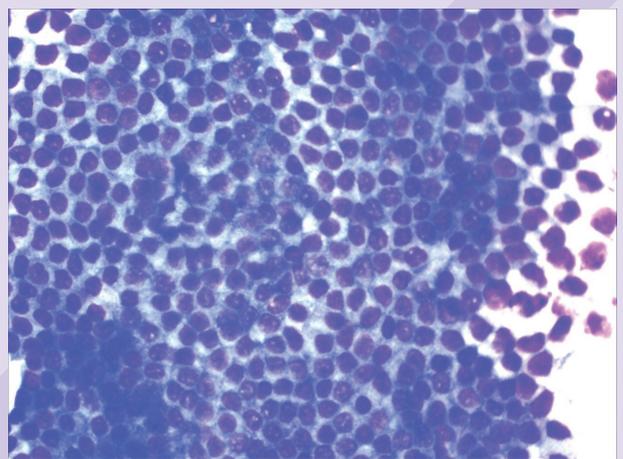


imagen 4

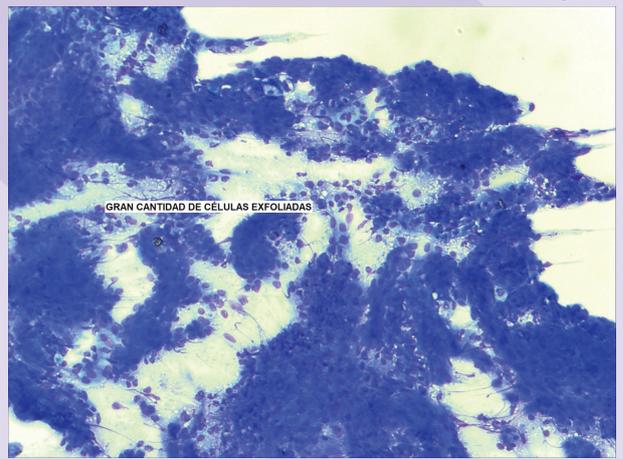


imagen 5

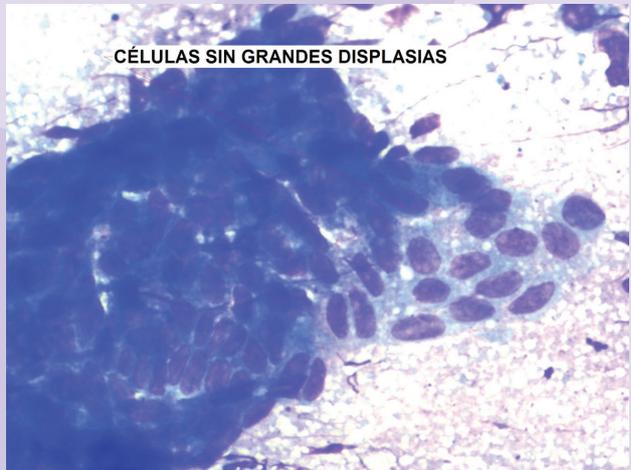


imagen 6

Pablo Cigüenza del Ojo,
 Director de CIDVET-Citología Diagnóstica Veterinaria.

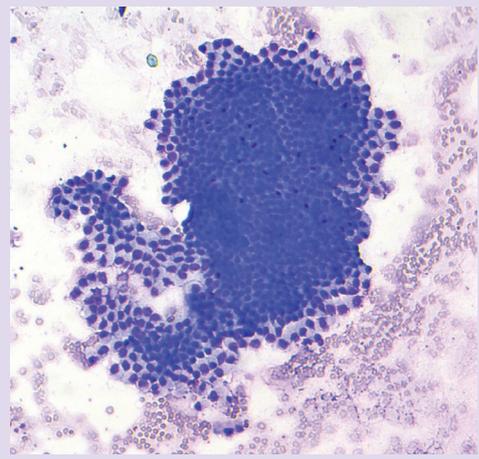


imagen 7

Los neutrófilos pueden degenerarse de distinta manera: (imagen 9)

- Cariolisis: en ambientes muy tóxicos que producen muerte celular muy rápidamente. El núcleo se vuelve tumefacto y con pérdida de intensidad de colorante.
- Picnosis: es una muerte celular más lenta que la anterior donde todos los núcleos se juntan en una única masa redondeada y de gran intensidad de colorante.
- Cariorrexis: es el estadio final de la muerte celular, y es la picnosis de los núcleos hipersegmentados

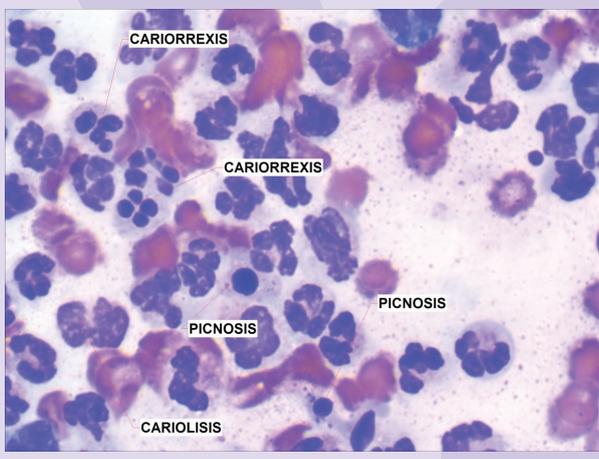


imagen 9

Por citología podemos clasificar las inflamaciones en función del tipo celular que predomina:

- Purulentas o supurativas si predominan los neutrófilos
- Macrofágicas o Histiocíticas si predominan los macrófagos
- Piogranulomatosas o Mixtas, predominan neutrófilos y macrófagos
- Eosinofílicas si lo que predominan son los eosinófilos
- Linfocíticas/Plasmocitarias si predominan linfocitos o plasmáticas respectivamente.

2.1.- PURULENTAS O SUPURATIVAS

Se consideran supurativas cuando el recuento de los neutrófilos supera el 85 %.

Un polimorfonuclear neutrófilo es muy similar en perros y gatos, se caracteriza por tener un núcleo alargado y separado en múltiples lóbulos por invaginaciones del borde nuclear, su cromatina se organiza en agregados que se tiñen de color morado a negro (en las hembras podemos ver una espícula nuclear, llamada Cromatina de Barr) . El citoplasma es claro, a veces levemente eosinófilo, y sus gránulos raramente se distinguen. (imagen 8)

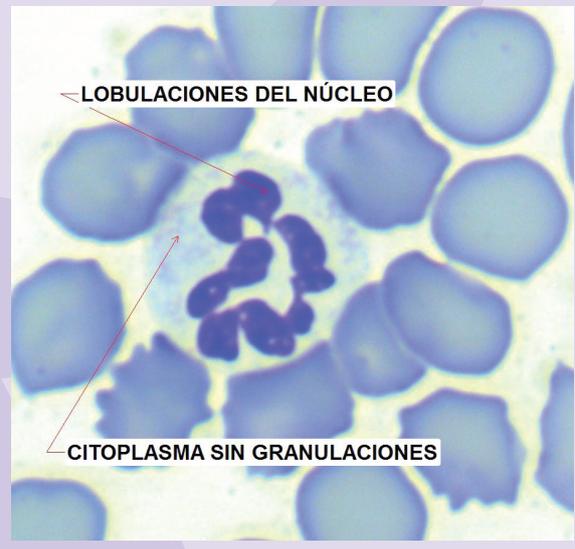


imagen 8



Pablo Cigüenza del Ojo,
Director de CIDVET-Citología Diagnóstica Veterinaria.

Las lesiones supurativas pueden ser sépticas (agentes infecciosos, principalmente bacterias) (imagen 10 y 12) o asépticas (sin bacterias) (imagen 11)

2.2.- HISTICÍTICAS O MACROFÁGICAS

Aquí los que predominan son los macrófagos. Cuando se da sugiere que el proceso es crónico.

Los macrófagos normales activados presentan un citoplasma más o menos espumoso y que suele tener contenido fagocitario, con un núcleo desplazado a la periferia debido a las vacuolas, con uno o varios nucléolos de tamaño normal. Los límites citoplasmáticos suelen ser irregulares y bien definidos. (imagen 14)

En los granulomas los macrófagos al activarse se asemejan a células epiteliales, de ahí que se llamen epitelioides. Estos además pueden unirse o combinarse, formando las células gigantes multinucleadas. Es muy típico de las reacciones a cuerpos extraños y a mycobacterias. (imagen 13)

2.3.- PIOGRANULOMATOSAS O MIXTAS

Se caracterizan por presentar neutrófilos y macrófagos, pero además linfocitos y plasmáticas. Lo importante aquí es hacer un estudio de las proporciones celulares. (imágenes 14 y 15)

Se pueden dar por cuerpos extraños, hongos, paniculitis, mycobacterias, hiperplasia acral por lamido.....

2.4.- EOSINÓFILOS

Cuando al menos el 10 % de las células de la muestra son eosinófilos, pueden asociarse o no con la presencia de mastocitos (células redondas con gránulos basófilos en su interior, de núcleo redondo)

Los eosinófilos son ligeramente más grandes que los neutrófilos, su núcleo suele estar lobulado en dos, y su cromatina está menos condensada. El citoplasma contiene abundantes y prominentes gránulos rosados, que en los gatos tiene forma de bastón.

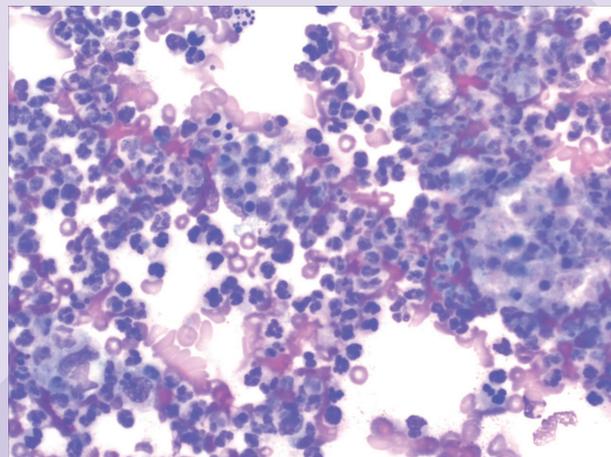


imagen 10

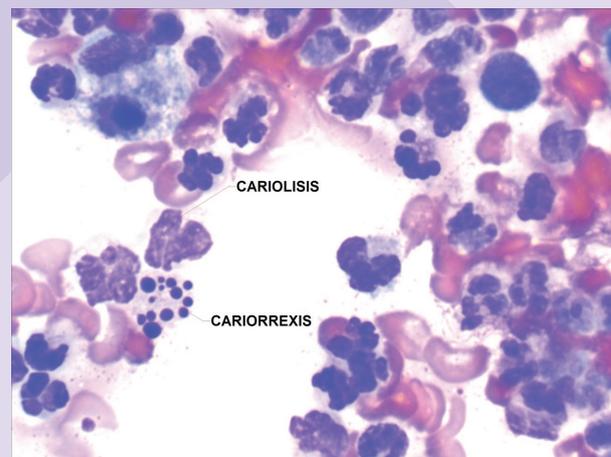


imagen 11

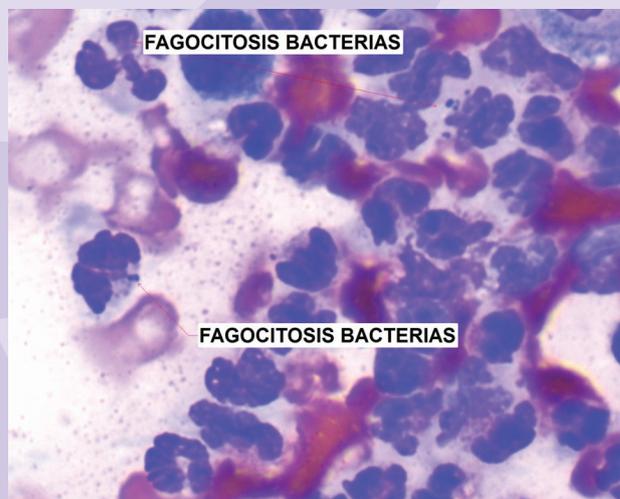


imagen 12

Pablo Cigüenza del Ojo,
 Director de CIDVET-Citología Diagnóstica Veterinaria.

Se asocian a reacciones alérgicas o hipersensibilidad, migraciones parasitarias, neoplasias....

2.4.- LINFOPLASMOCITARIA

Fuerte presencia de linfocitos y/o de células plasmáticas, las cuales son células del sistema inmune, productores de anticuerpos, con límites citoplasmáticos muy marcados, citoplasma intensamente basófilo, con zona perinuclear blanca por el Efecto Golgi, el núcleo es ligeramente excéntrico. (imagenes 16 y 17)

Las células plasmáticas, a medida que se van activando por el estímulo antigénico, su citoplasma se va tornando gris, y acaban formándose vacuolas intracitoplasmáticas, hasta transformarse en la Células de Mott (se verán la entrega sobre ganglios)

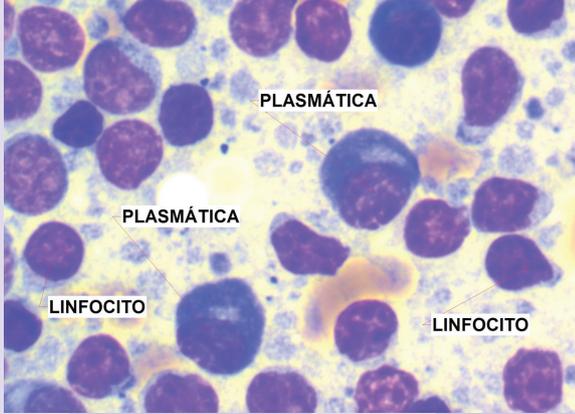


imagen 16

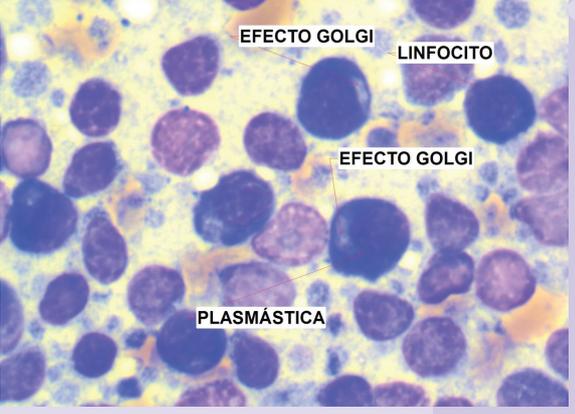


imagen 17

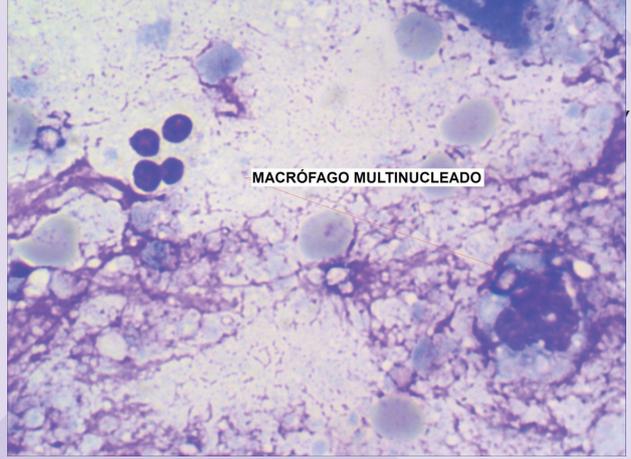


imagen 13

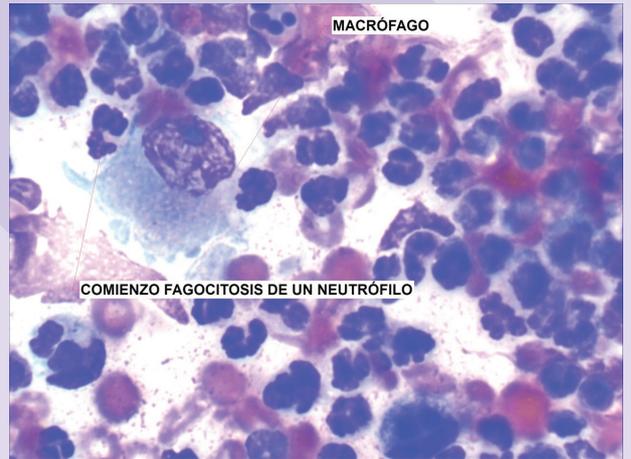


imagen 14

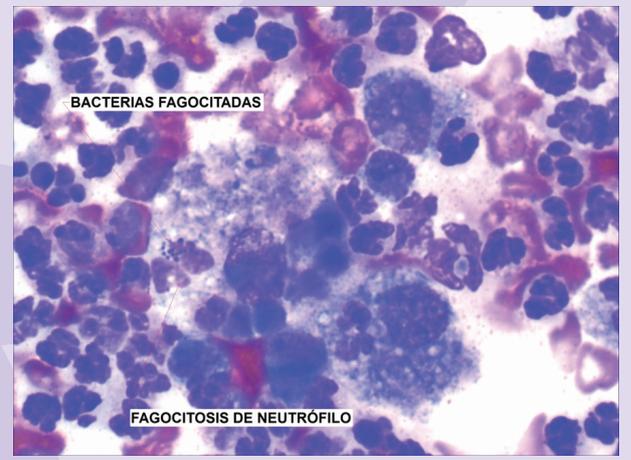


imagen 15



Pablo Cigüenza del Ojo,
Director de CIDVET-Citología Diagnóstica Veterinaria.

3.DAÑO TISULAR

Los tejidos se pueden ver dañados por multitud de causas, tanto por traumatismos, como por neoplasias, como por infecciones.

Es importante reconocer estos cambios, ya que nos darán una información complementaria de gran valor (¿contaminación hemática Vs. Hemorragia?, ¿contaminación secundaria Vs. Detritus?...)

3.1.- HEMORRAGIAS

Para saber si la sangre presente es patológica o no, debemos identificar (en las agudas) macrófagos que estén fagocitando eritrocitos (eritrofagocitosis), y en las de tipo crónico veremos a esos mismos macrófagos pero con pigmentos o cristales resultantes de la digestión eritrocitaria (hemosiderina o cristales de hematoïdina). (imagen 18)

3.2.- DETRITUS

O restos protéicos, se ven en el fondo de la muestra, con un tono basófilo. También podemos ver cuerpos linfoglandulares, que son restos de la membrana citoplasmática (que se liberan en la maduración de los linfocitos), se ven en forma de pequeñas estructuras esféricas basófilas

3.3.- HEBRAS NUCLEARES

Es la rotura nuclear, se produce por una excesiva manipulación de las muestras, sobretodo en tejidos frágiles (linfoide...). Se ven como hebras rosadas-púrpuras. (imagen 19)

3.4.- COLÁGENO

Hebras amorfas de color claro, que cuando se dañan, los eosinófilos liberan sus gránulos de colagenasa, que produce bandas de colágeno densas, hialinizadas y rosadas.

3.5.- CRISTALES DE COLESTEROL

Se dan por daño de la membrana celular. Son formas transparentes rectangulares. Típico de quistes foliculares. (imagen 20)

imagen 18

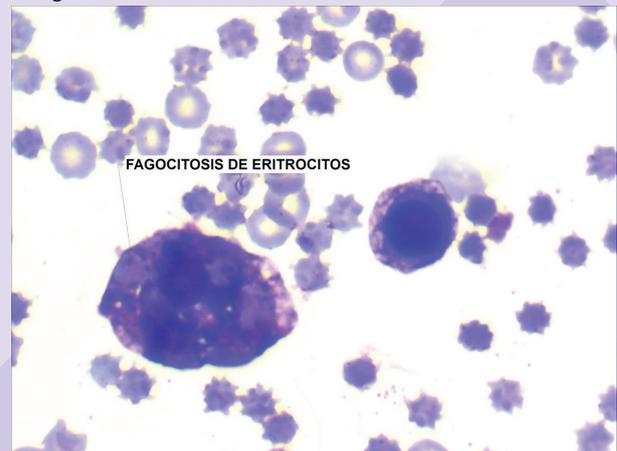
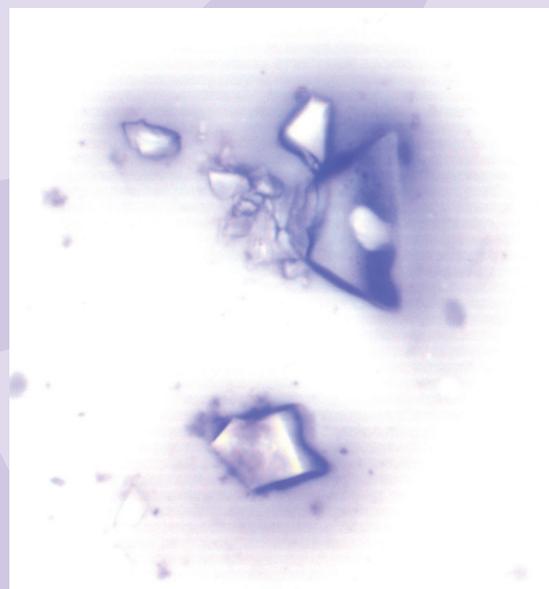


imagen 19



imagen 20



Pablo Cigüenza del Ojo,
 Director de CIDVET-Citología Diagnóstica Veterinaria.

3.6.- NECROSIS

Es la muerte de las células, se verán borrosas, con pérdida de definición en sus límites, difícil de diferenciar su naturaleza celular.

3.7.- FIBROSIS

Es la reparación que acompaña al daño tisular. Se caracteriza por la presencia de fibroblastos, células conjuntivas activadas. Con estas tenemos que tener cuidado de no confundir con las células neoplásicas. (imagen 21 y 22)

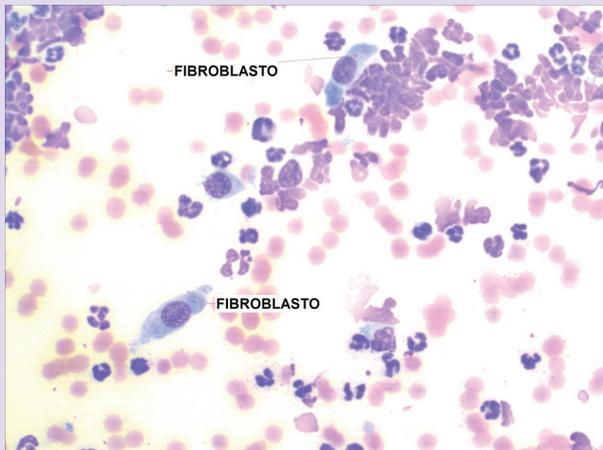


imagen 21

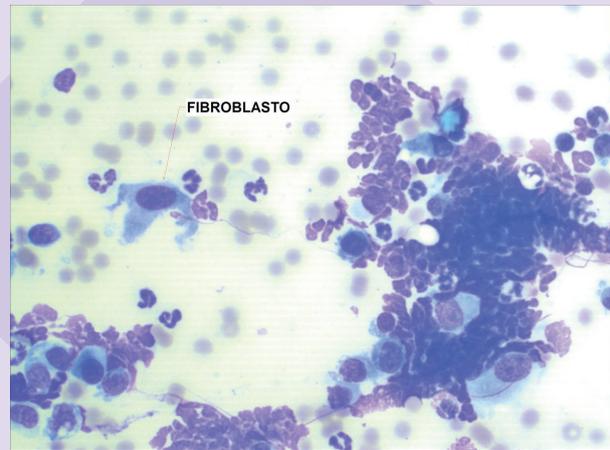
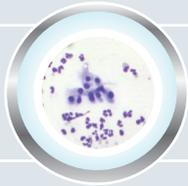


imagen 22



www.issuu.com/citos-revistacitologia



MIELOMA MÚLTIPLE: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Molina I., Muñoz S.
Servicio de ONCOLOGÍA. Clínica Veterinaria ESTORIL.
Miembros del GEVONC. Avda. de la Constitución 74 Post.
28931. Móstoles. Madrid. Tfn: 916466625.
cvestoril@cvestoril.com www.cvestoril.com

INTRODUCCIÓN:

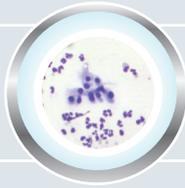
Las neoplasias de células plasmáticas se derivan de los linfocitos B. La gran mayoría suelen ser monoclonales, es decir, derivados de un mismo tipo celular, dando lugar a la producción homogénea de inmunoglobulinas.

En perros es más común encontrar hiperglobulinemia de tipo IgG o IgA. En algunos casos, puede existir gammapatía de tipo Ig M, denominándose a este proceso macroglobulinemia de Waldenstrom y en contadas ocasiones, podemos encontrar mielomas sin gammapatías monoclonales en la electroforesis (mielomas no secretorios).

La producción anormal de Inmunoglobulinas puede llegar a darse de manera incompleta, con la formación de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, que son excretadas por la orina y que no son detectadas en un examen de orina normal (proteinuria de Bence Jones)

Se distinguen: mieloma múltiple y plasmocitoma solitario (neoplasia de células plasmáticas extramedular)

El mieloma múltiple, también llamado leucemia de células plasmáticas, es una neoplasia poco frecuente, constituyendo solamente un 2-8% de los tumores hematopoyéticos del perro.



(imagen 1)

Su etiología es desconocida, aunque se ha sugerido que pudiera estar relacionado con una predisposición genética, infecciones víricas, enfermedades inmunomediadas crónicas y exposición a sustancias carcinogénicas.

La edad media de presentación es de 8-9 años, no pareciendo haber predisposición sexual. La mayor parte de los casos documentados se dan en ejemplares de pura raza

Se origina en médula ósea y se disemina de forma sistémica, por lo que su presentación clínica es muy variable y puede afectar a múltiples órganos y sistemas.

También podemos encontrar mieloma múltiple en gatos de edad avanzada (más de 10 años) con gammapatías de tipo Ig G, donde la frecuencia de lesiones líticas óseas es menor que en el perro. En el gato, la esplenomegalia es un hallazgo muy frecuente.

CASO CLÍNICO

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Se presenta en la Clínica Veterinaria Estoril el animal de la especie canina, de nombre Trasto (imagen 1), sexo hembra, raza Pastor Catalán, de 13 años de edad, aquejada de dolor evidente a la palpación de huesos largos, con dificultad motora marcada y claudicación de tercio posterior. Además, presenta apatía y anorexia.

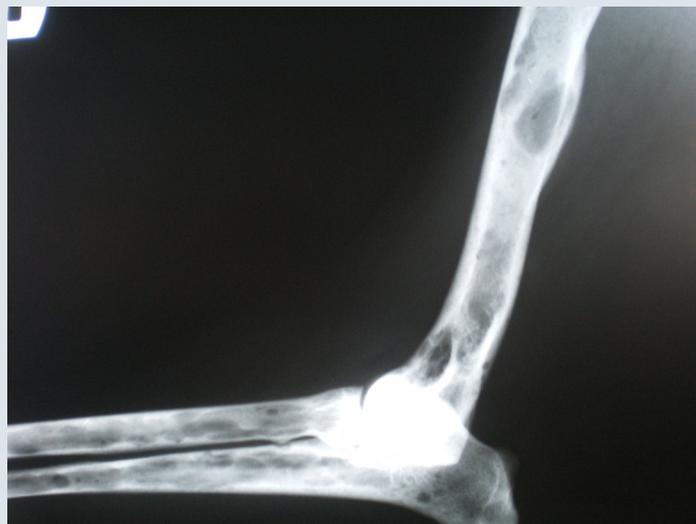
Se instaura tratamiento sintomático a base de antiinflamatorios y antibióticos (Meloxicam y Clindamicina) con respuesta relativamente baja a dicho tratamiento pasados unos días.

En ese momento, se decide llevar a cabo la realización de las siguientes PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

- *Radiografías de huesos largos y de raquis: se evidencia una marcada osteolisis generalizada (imagen apolillada) (Ver imagen 2,3 Y 4).*
- *Analítica general de sangre: se observa una anemia normocítica, normocrómica, no regenerativa (Hematocrito 25.6%) (Ver tabla 1).*
- *Punción médula ósea: Se observa un incremento en el recuento de células plasmáticas (ver imagen 5 Y 6).*
- *Proteinograma: Se aprecia marcada hiperproteinemia (9.6 g/dl), con gammapatía monoclonal (63 %) y con un cociente albumina/globulina de 0.18. Se realiza IFI de Leishmania y Erlichia, como parte del diagnóstico diferencial, siendo ambas negativas.*
- *Determinación de niveles de calcio total en sangre: Se aprecia moderada hipercalcemia (12.3 mg/dl). La hipercalcemia aparece en un 20 % de los casos de mieloma múltiple. (Siempre es mejor la determinación de calcio ionizado)*



(imagen 2)



(imagen 3)



(imagen 4)

Una vez confirmado el diagnóstico de mieloma múltiple, se decide la instauración del siguiente TRATAMIENTO:

MELFALAN : 3 mg/m² una vez al día durante 7 días. Luego, misma dosis días alternos como mantenimiento.

DACORTIN 50 mg/m² una vez al día durante 7 días. Después 20 mg/m² días alternos como dosis de mantenimiento.

NOLOTIL como analgésico según evolución y clínica del paciente.

TRAMADOL 2-4 mg/kg cada 8-12-24 horas en caso de dolor agudo.

EVOLUCIÓN:

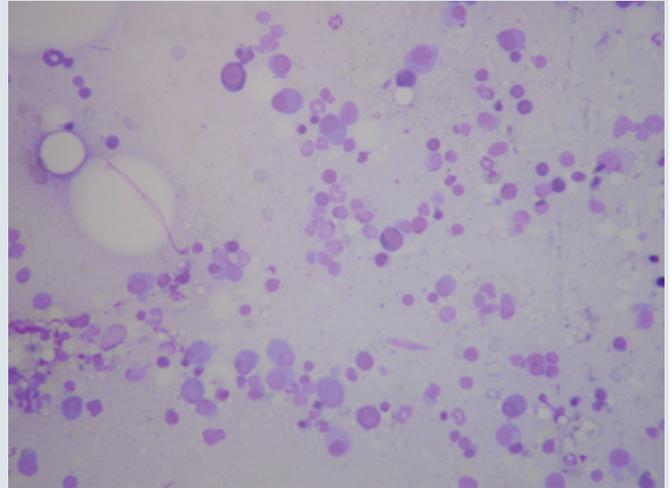
Al mes y medio de comenzar el tratamiento, la paciente experimenta una mejoría evidente, con aumento del apetito y del estado anímico general. No hay dolor a la exploración de huesos largos ni cojeras.

A nivel analítico, la mejoría es igualmente apreciable, pasando de un 25.6 % de hematocrito, 9.6 g/dl de proteínas totales con un 63.1% de gamma globulinas, a un 40.3 % de hematocrito, 5.2 g/dl de proteínas totales con un 5.8 % de gamma globulinas

Se realizan de nuevo radiografías de huesos largos, observándose una moderada mejoría de la densidad ósea

15 días después de dicha revisión, la paciente sufre una fractura espontánea de pelvis confirmada por radiografía. Se instaura tratamiento sintomático con Tramadol, apreciándose una notable mejoría al cabo de unos días, incluso hasta el punto de no cojear. Las fracturas espontáneas son muy frecuentes en este tipo de animales, siendo motivo de eutanasia en muchos casos.

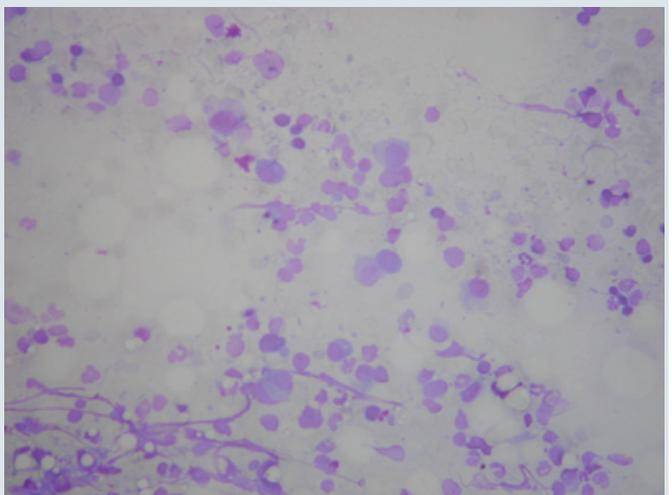
Seis meses después de comenzado el tratamiento, Trasto presenta un clínica muy buena sin cojeras ni dolor en huesos largos, manteniéndose el mismo tratamiento médico. Se realizan hemogramas periódicos para el control de una posible neutropenia secundaria a la medicación.



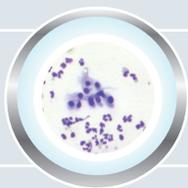
(imagen 5)

A los 14 meses de comenzado el tratamiento, Trasto desarrolla una hepatopatía (GPT 407 alp 1090) seguramente de tipo esteroideo, por la administración continuada de corticoides. Se instaura tratamiento con hepatoprotectores (Denosyl y Ursuchol) con mejoría clínica del animal.

Finalmente, Trasto, tras 20 meses de tratamiento, fue eutanasiada por claudicación severa del tercio posterior con parexia de extremidades.



(imagen 6)



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El Mieloma Múltiple es una enfermedad poco frecuente en veterinaria, cuyo diagnóstico se realiza cuando se dan al menos dos de las siguientes premisas:

>Hiperproteinemia con gammapatía monoclonal.

>Proteinuria de Bence-Jones: proteínas producidas por las células plasmáticas malignas y eliminadas por orina. Estas proteínas son nefrotóxicas por lo que pueden producir insuficiencia renal.

>Osteolisis (en raquis y huesos largos)(Aparecen en el 40% de los perros)

>Aumento del recuento de células plasmáticas (>20%) tras punción medular.

El protocolo quimioterápico aplicado, consiste en la combinación de MELFALAN Y PREDNISONA. El melfalán es un agente alquilante con gran poder mielosupresor, por lo que se deben controlar tanto la neutropenia como la trombocitopenia durante el tratamiento. Igualmente deben monitorizarse el estado de hidratación del animal (por el síndrome de hiperviscosidad de la sangre asociado), así como los valores bioquímicos renales y en su caso, los tiempos de coagulación.

La hiperviscosidad está asociada a hemorragias, dando lugar a la aparición de petequias, equimosis, epistaxis, melena y/o hematuria.

También dicha hiperviscosidad puede estar asociada a hipema, con desprendimiento de retina y ceguera, así como a problemas de tipo neurológico (cambios comportamentales, síndrome vestibular, convulsiones...)

Debido a la infiltración de la médula ósea por parte de las células neoplásicas, es común encontrar en estos animales citopenias (neutropenia, anemia normocrómica y normocítica y trombocitopenia)

Más del 90 % de los perros tratados con quimioterapia presenta mejoría y más de un 50 % de ellos presentan remisión completa.

Otros tratamientos coadyuvantes que deben considerarse incluyen:

-Utilización de bifosfonatos (pamidronato) para el control de las lesiones osteolíticas y mejora del dolor (1-2 mg/kg en infusión lenta ev de dos horas una vez al mes). Cuidado en animales azotémicos

-Corrección inicial de problemas de deshidratación, electrolíticos y de azotemia en el animal, mediante administración de fluidoterapia endovenosa.

-Radioterapia paliativa.

-Tratamiento de las hemorragias asociadas (trasfusiones de plasma, sangre...)

-En animales con enfermedad avanzada y no estables, se puede realizar una inducción quimioterápica con dosis única de Ciclofosfamida (200 mg/m² ev) y luego comenzar el tratamiento con melfalan y prednisona.

-Como rescate, se pueden utilizar protocolos que incluyan Lomustina y Cloram-bucilo.

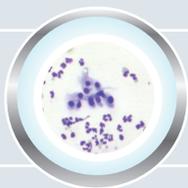
Como factores desfavorables de cara al pronóstico de la enfermedad, incluimos:

-Hipercalcemia

-Insuficiencia renal y proteinuria de Bence Jones.

-Lesiones osteolíticas extensas y graves.

La remisión de la neoplasia se puede prolongar hasta los dos años, antes de que sobrevenga la recaída. No obstante la supervivencia media oscila entre los 6 y los 12 meses. En el caso de Trasto, logramos que viviera 20 meses con una buena calidad de vida.



HEMATIES	3.34 mill/microl	5.70-8.90
HEMOGLOBINA	8.1 g/dl	13.00-21.00
HEMATOCRITO	25.8 %	40.00-63.00
V.C.M.	77.4	64.00-78.00
H.C.M	24.4	21.00-26.00
C.H.C.M.	32.5	30.00-36.00

Bibliografía

MANEJO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO. Gregory K. Ogilvie. Antony S.Moore. Editorial Intermedica
CLINICA DE PEQUEÑOS ANIMALES. Rhea v: Morgan. Editorial Saunders
DIAGNÓSTICO Y TARTAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE Y OTROS TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS. Francisco A. Berger DVM MS DACVIM (Oncologia) GTA AVEPA 2013.

Agradecimientos:

HISTOLAB VETERINARIA por la cesión de las imágenes citológicas.
LAV (Laboratorio de Análisis Veterinarios) por las analíticas realizadas en el animal.
A Trasto por su carácter tan afable y a sus dueños Eva y Manolo, por su gran predisposición y colaboración, en especial a Manolo, que ya no está entre nosotros.

DIRECTORIO

Azuqueca de Henares

- **C.V Azuqueca**
Pza de la Herrería s/n, 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), Tlf: 949263358.
www.centroveterinarioazuqueca.com, e-mail: vetazuqueca@hotmail.com.
Especialistas en Anestesia y Ecografía.

Guadalajara

- **C.V Cobeña**
C/ Constitución nº 3, 29003 Guadalajara. Tlf: 949230368. www.clinicaveterinariacobena.com,
e-mail centro.veter@hotmail.com. Especialistas en Traumatología, Odontología, Ecocardiografía y Radiografía.
- **C.V LC Las Cumbres**
Calle del Prado Taracena, 13, 19005 Guadalajara, Teléfono: 949 21 71 84.
e-mail: lc@clinicavet.es. Especialistas en exóticos.

León

- **Hospital veterinario Ferral**
Carretera campamento, 37. Ferral del Bernesga 24282 León
Teléfono: 987846607/609524752. Servicio de Traumatología, Cardiología, Oncología y Citología.
Cirugía avanzada, Cuidados Intesivos y Servicio Ambulante. También disponemos de Residencia Canina.
Correo: info@hvf.es
Web: www.hvf.es
Facebook: http://www.facebook.com/hospitalveterinarioferral

Madrid

- **C.V Mediterráneo**
Avenida del Mediterráneo, 14. 28007 Madrid. Tel: 91 5514859,
www.clinicamediterraneo.com, info@clinicamediterraneo.com.
Especialistas en Oncología, Traumatología, Dermatología, Cirugía, Odontología, Oftalmología.
Servicio de diagnóstico por imagen, TAC.
- **Diagnosfera Cardiosonic**
C/Fuerteventura 15, San Sebastian de Los Reyes, 28073 Madrid. Tlf 916539991.
e-mail: diagnosfera@gmail.com . Diagnóstico por imagen con TAC, Fluoroscopia, Ecografía,
Cardiología (Ecocardiografía, Holter, intervencionismos cardiacos) ; Oftalmología, incluyendo Cirugía
de cataratas por Facoemulsificación; Cirugía mediante Láser CO2; Laboratorio de Urgencia.
- **Cidvet-Citología Diagnóstica Veterinaria**
www.cidvet.com, info@cidvet.com, Tlf: 699193894. Especialistas en Citología Patológica.
www.facebook.com/CITOLOGIAVETERINARIA
- **Centro Veterinario Puerta de Toledo**
Medicina General Canina y Felina, Cirugía General y Especializada, Análisis Clínicos, Radiología, Ecografía
y Electrocardiografía. www.facebook.com/clinicaveterinariapuertadetoledo
Gran Vía de San Francisco, 9. 28005 Madrid. 91 366 30 05
info@clinicaveterinariapuertatoledo.es
www.clinicaveterinariapuertadetoledo.es

Laboratorio especializado en la interpretación de muestras citológicas, tanto de pequeños animales como de grandes (principalmente équidos). Profesionalidad y rapidez son las principales características de CIDVET.

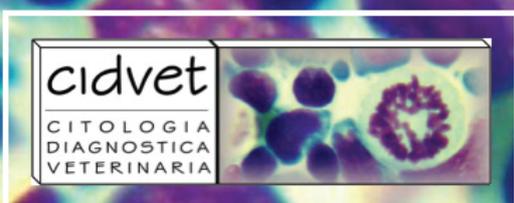
preocúpeSe
de su paciente
y la toma
de muestras

Nuestro centro dispone de microscopio óptico de última generación y equipamiento fotográfico de máxima calidad, para así obtener mayor precisión en el diagnóstico y ofrecer una mayor calidad en los informes.

Tras la recepción de la primera muestra, CIDVET le proveerá de los portaobjetos, el fijador y las fundas de envío de sus futuros envíos..

Envío de muestras:
MRW
Teléfono : 91 328 20 48
Abonado: 30392

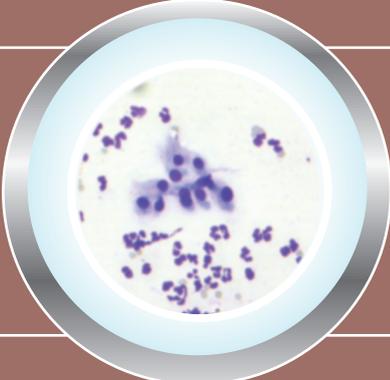
Horario de atención:
Lunes a Viernes:
10:00 a 20:00
Sábados:
10:00 a 13:00



PABLO CIGÜENZA DEL OJO
Móvil: 699 193 894
e-mail: info@cidvet.com

www.cidvet.com

CITOS

A circular inset image showing a microscopic view of a cell nucleus. The nucleus is stained with a blue/purple dye, highlighting the chromatin and the nucleolus. The image is framed with a light blue and silver border.