

El diagnóstico del mastocitoma canino

Una particularidad de los mastocitomas es la posible determinación de los diferentes patrones de expresión del receptor *c-Kit* a través de inmunohistología (da Costa *et al.*, 2007). Por otro lado, el antígeno Ki-67 es una proteína nuclear muy asociada a las fases de mitosis y, por ello, se emplea como un marcador de la proliferación.

H. Aupperle, A. Kehl, C. Laik,
G. Loesenbeck, M. Galián
Laboklin GmbH & Co KG
Referencias bibliográficas disponibles
bajo petición al autor.
PD Dr. Heike Aupperle
Laboklin GmbH & Co KG
Steubenstr. 4, 9768
Bad Kissingen (Alemania)
aupperle@laboklin.de
Imágenes cedidas por los autores

El mastocitoma (figura 1) es uno de los tumores de piel más frecuentes en perros. Puede aparecer de forma aislada o múltiple y, clínicamente, también presenta diversas formas de aparición (Kessler, 2010).

Mientras la citología (figura 2) proporciona en la mayoría de las ocasiones sólo el diagnóstico del mastocitoma (MCT), los estudios histológicos e inmunohistológicos (*c-Kit*, antígeno Ki-67), así como los análisis genéticos nos van a aportar mayor exactitud en la caracterización y en el pronóstico (Welle *et al.*, 2007). Actualmente se realiza una clasificación histológica de los mastocitomas, según Patnaik *et al.* (1984), en tres grados (figura 3):

- Grado I significa que se trata de una población de células tumorales bien diferenciadas, que presentan escasa heterogeneidad celular y citoplasma claramente granulado.

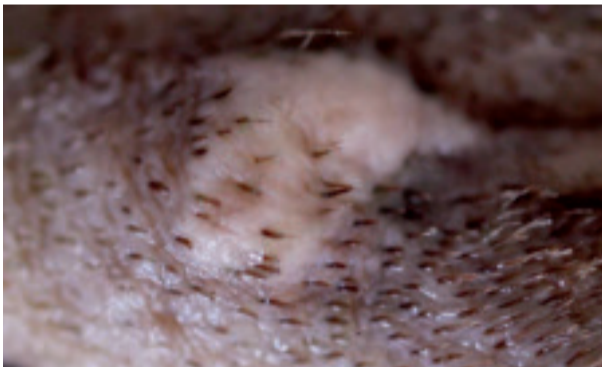


Figura 1. Mastocitoma de un perro Braco de Weimar de 11 años.

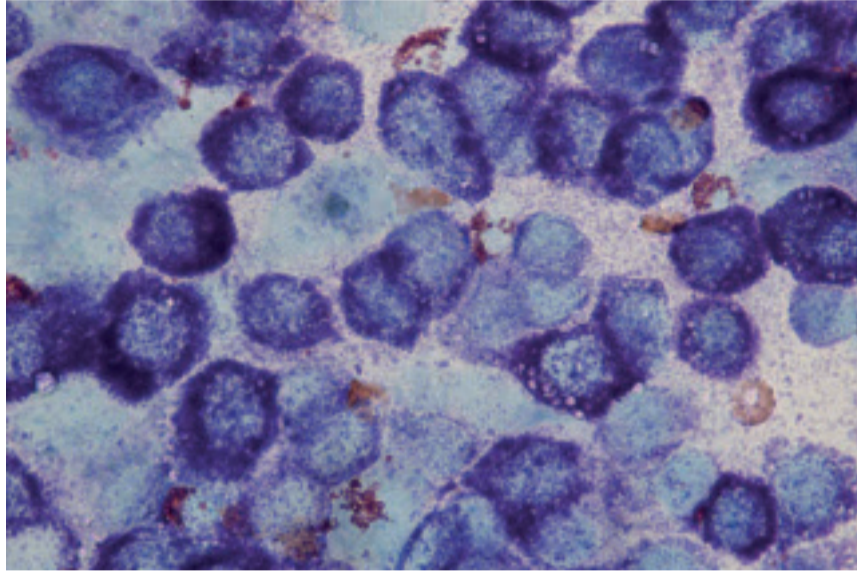


Figura 2. Citología de un mastocitoma.

- En los mastocitomas de grado II la diferenciación celular es moderada, la variación celular es marcada, la granulación citoplasmática es menor y se encuentran algunas mitosis y células aisladas con varios núcleos.

- Los mastocitomas de grado III son tumores indiferenciados, donde sólo se puede comprobar el origen histogenético de las células tumorales mediante tinciones especiales (por ejemplo, giemsa y azul toluidina) o simplemente son irreconocibles. En este grado se encuentran formas celulares muy variables y un gran número de mitosis y poliformismos nucleares.

Los mastocitomas de grado I tienen un pronóstico bueno (mortalidad 10%) y el MCT de grado III tienen un pronóstico muy malo (mortalidad 80%), mientras que el MCT de grado II se puede comportar de forma variable (mortalidad 20-50%, período de estudio 4,5 años; Bostock, 1986).

En la actualidad se utiliza básicamente una clasificación en dos niveles: bien diferenciados (*low-grade malignancy*) y mal diferenciados (*high-grade malignancy*) (Kiupel *et al.* 2011).

La clasificación dentro del nivel *high-grade malignancy* se realiza cuando se cumple al menos uno de los siguientes criterios: en 10 campos con un aumento 400x se encuentran ≥ 7 mitosis, ≥ 3 células tumorales con varios núcleos, ≥ 3 células tumorales con núcleos anómalos y/o cariomegalia en $\geq 10\%$ de las células tumorales. Como consecuencia de estos criterios tan precisos se puede realizar un diagnóstico objetivo, y seguidamente los tumores *low-grade* pueden ser caracterizados mediante técnicas inmunohistológicas (*c-Kit*, antígeno Ki-67).

La esperanza de vida media para los mastocitomas *low-grade* es de dos años, y para los *high-grade* es de 4 meses.

Los estudios histológicos e inmunohistológicos (*c-Kit*, antígeno Ki-67), así como los análisis genéticos nos van a aportar mayor exactitud en la caracterización y en el pronóstico.

Receptor *c-Kit*

El receptor *c-Kit* es un receptor tirosinquinasa tipo III, también llamado CD117. Este receptor aparece de forma fisiológica en diversos tejidos, como por ejemplo en células madre hematopoyéticas, tejido epitelial, melanocitos, en ovarios y testículos y en partes del cerebro (Morini *et al.*, 2004). La expresión del *c-Kit* también aparece en los tumores procedentes de estos tejidos. Una particularidad de los mastocitomas es la posible determinación de los diferentes patrones de expresión del *c-Kit* a través de inmunohistología (Da Costa *et al.*, 2007).

En un estudio inmunohistológico, los mastocitos normales muestran un patrón de expresión del *c-Kit* tipo 1. En una parte de los mastocitomas se pueden encontrar dos patrones de expresión patológicos (figura 4): patrón 2 *c-Kit* reconocido por un salpicado característico en el área perinuclear, que corresponde seguramente al aparato de Golgi. El patrón 3 *c-Kit* se caracteriza por una tinción difusa del citoplasma de los mastocitos (Da Costa *et al.*, 2007).

La literatura científica apunta que existe una correlación entre el grado histológico y el patrón de expresión del receptor *c-Kit*, es decir, que cuanto más diferenciado histológicamente es un mastocitoma, antes aparece un patrón de expresión atípico (Preziosi *et al.*, 2004). Sin embargo, no está claro hasta ahora cómo se producen estos patrones de expresión y cómo se ve afectada realmente la funcionalidad de estos tejidos con esa morfología variable. También se demostró la relación entre el patrón de expresión *c-Kit* atípico y un pronóstico pesimista (*c-Kit* 1: mortalidad 14,3%; *c-Kit* 2: mortalidad 39,5%; *c-Kit* 3: mortalidad 38,5%). (Kiupel *et al.* 2004).

Antígeno Ki-67

El antígeno Ki-67 es una proteína nuclear muy asociada a las fases de mitosis y, por ello, se emplea como un marcador de la proliferación (figura 5).

La expresión del antígeno Ki-67 se correlaciona con el grado histológico de los mastocitomas (Romansik *et al.*, 2007). Al contabilizarse más de 23 células positivas por campo a 400 aumentos el pronóstico es peor (esperanza de vida < 24 meses) que en caso de que se halle una actividad proliferativa menor (esperanza de vida > 24 meses) (Webster *et al.*, 2007).

Las mutaciones del receptor *c-Kit* pueden tener consecuencias variables, ya que la función del receptor se puede ver inhibida o aumentada, lo que puede producir alteraciones en la pigmentación, esterilidad o

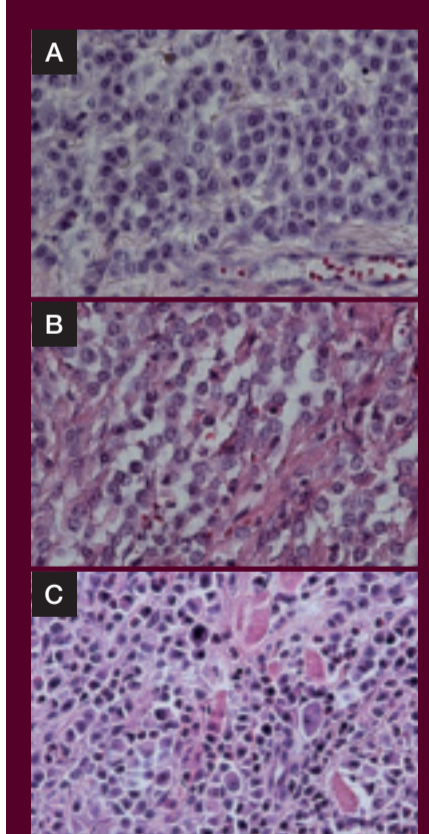


Figura 3. Grados histológicos I-III según Patnaik *et al.* (1984). A: mastocitoma bien diferenciado tipo I; B: mastocitoma tipo II con diferenciación intermedia de las células tumorales e infiltrado citoplasmático de gránulos eosinofílicos. C: mastocitoma tipo III con indiferenciación, con células tumorales pleomórficas, formaciones nucleares atípicas y numerosas mitosis.

melanomas por un lado, y por otro anemia, leucemia mieloide y mastocitosis (Konieczny, 2003; Fridrich, 2004).

En humanos se comprobó que la mayoría de los pacientes adultos con mastocitosis dentro del gen c-Kit portaban una mutación-KIT somática en el exon 17. El cambio en el ácido amínico conlleva unos cambios en la conformación del centro activo de la tirosinquinasa. Ello da lugar a una autoestimulación, que induce una proliferación de los mastocitos independiente a los ligandos (Fridrich, 2004).

En el perro se han detectado mutaciones puntuales, deleciones y duplicaciones en el exon 11 (London, 1999; Ma, 1999; Riva, 2005; Webster et al., 2006; Zemke, 2002) así como en el exon 8 y 9 (Letard et al., 2008). Sin embargo, no se detectaron mutaciones del exon 16 al 20, que codifican el dominio de la fosfotransferasa, y que dan lugar en humanos a la proliferación de mastocitos (Webster et al., 2007).

En algunos estudios en EEUU sobre mastocitomas caninos se confirmó una correlación entre el grado histológico y la frecuencia de la mutación. Las mutaciones de los exones 11 y 12 se encontraron en un 0-8% en el grado I, en 13-35% en el grado II, y en 33-36% en el grado III de los mastocitomas (Downing et al., 2002; Zemke et al., 2002).

La detección de las mutaciones está correlacionada con el patrón de expresión inmunohistológico del c-Kit. En la mayoría de los casos, las mutaciones se encontraban relacionadas con el patrón 3 c-Kit y sólo en raras ocasiones con el patrón 1 c-Kit (Webster et al., 2006). El pronóstico de un mastocitoma canino debería ser peor cuando aparezca esta mutación que cuando no sea así (Webster et al., 2006).

El hecho de que hayan sido encontradas mutaciones en el patrón 1 c-Kit es indicativo de que todavía no se comprende totalmente la relación existente entre las mutaciones, el patrón de expresión inmunohistológico y el establecimiento del tumor. Por ello, el uso de los inhibidores de la tirosinquinasa en los mastocitomas caninos hoy día se basa más en la localización, la evolución

clínica y el grado histológico que en la detección de las mutaciones o de los patrones de expresión c-Kit (Kessler, 2010).

Conclusiones

Resumiendo, se puede también afirmar que el sistema actual de clasificación histológica (Kiupel et al., 2011) y la caracterización inmunológica del receptor c-Kit y la expresión del antígeno Ki-67 sirven para una estimación precisa en el pronóstico de mastocitomas. Los análisis de biología molecular basados en la identificación de una mutación del receptor c-Kit en mastocitomas caninos aportan un menor significado diagnóstico. □

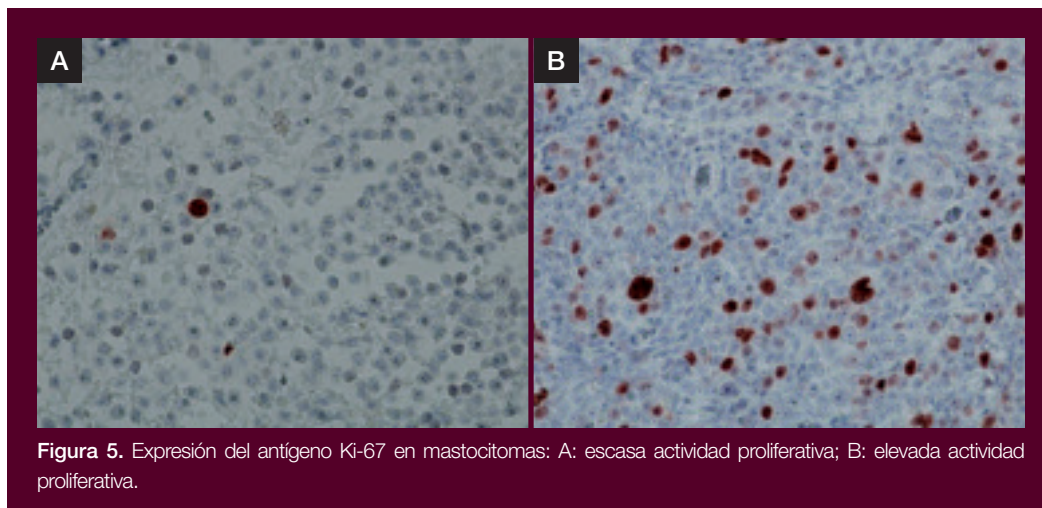
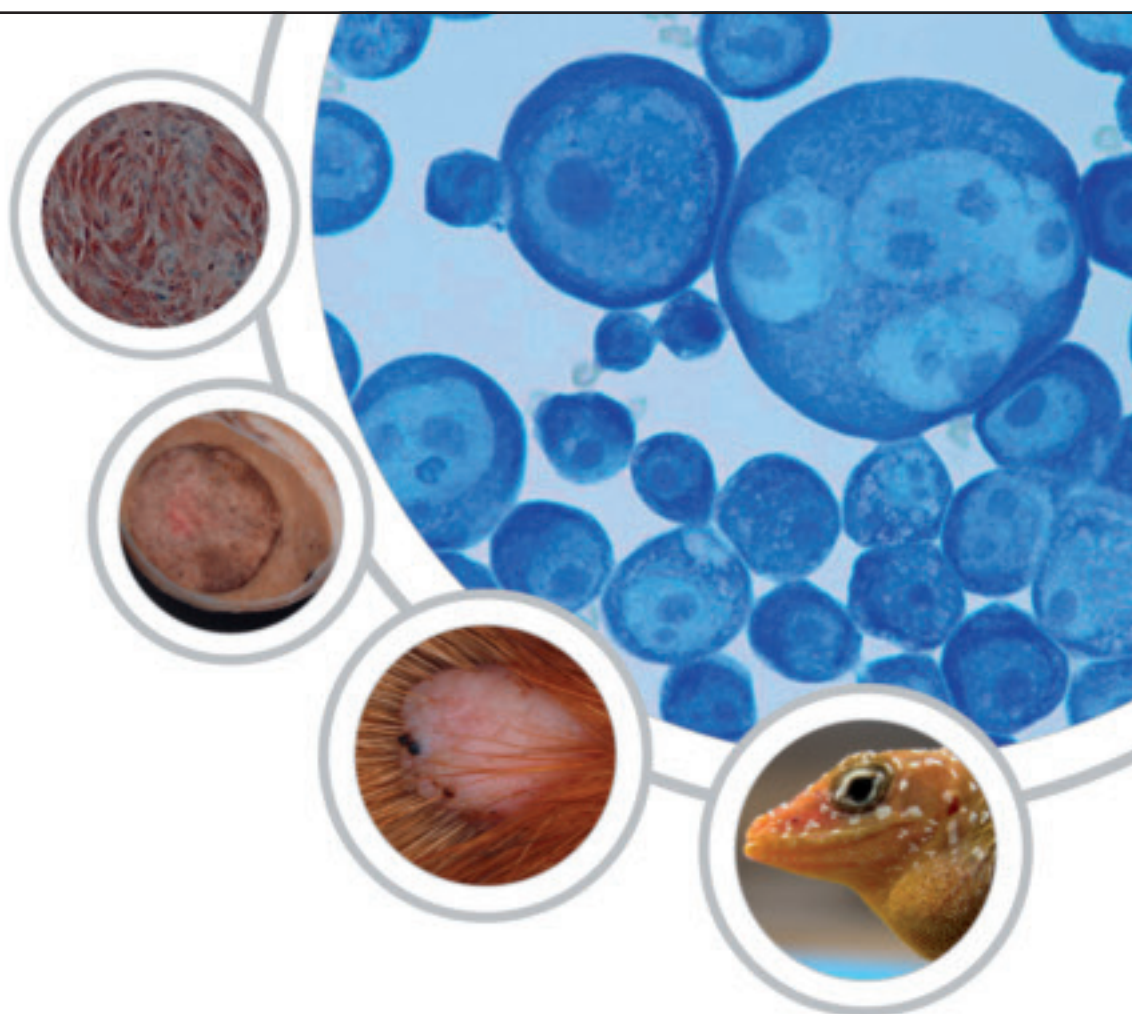


Figura 5. Expresión del antígeno Ki-67 en mastocitomas: A: escasa actividad proliferativa; B: elevada actividad proliferativa.



Anatomía patológica en LABOKLIN: ¡La solución a sus problemas!

Citología

- ▶ Punciones, extensiones, etc.

Histología

- ▶ Dermatopatología, diagnóstico de tumores, enfermedades de órganos internos, diagnóstico de infecciones

Inmunohistología

- ▶ Diferenciación de tumores, diagnóstico de infecciones

+ asesoramiento: de expertos para expertos.

WWW.LABOKLIN.COM

Labor für klinische Diagnostik GmbH & Co. KG

Steubenstraße 4 · D-97668 Bad Kissingen

Tel.: (+34) 644 030 557 · Fax: (+49) 971 68546 · E-Mail: contacto@laboklin.com

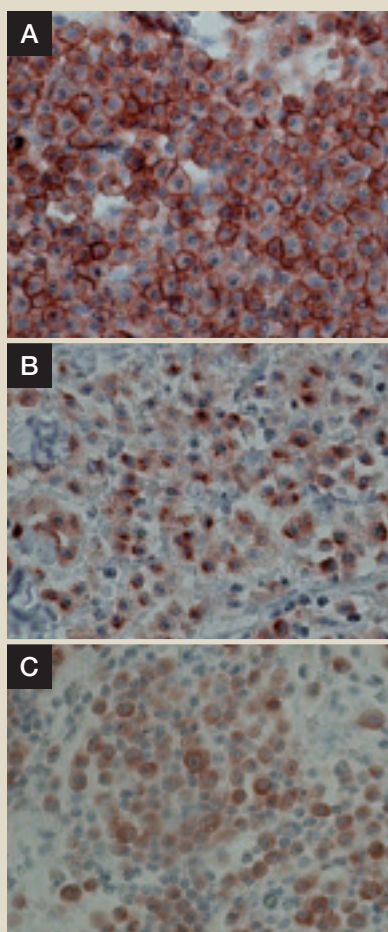


Figura 4. Patrones de expresión inmunohistológicos del receptor c-Kit: A: patrón 1 c-Kit normal, perimembranoso; B: patrón 2 c-Kit atípico "salpicado"; C: patrón 3 c-Kit atípico difuso.