

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS NEOPLASIAS DE SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL EN CANINOS EN EL LABORATORIO DE
PATOLOGÍA VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE
COLOMBIA ENTRE LOS AÑOS 1977 Y 2009**

MAURICIO A. COLLAZOS PAZ

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y DE ZOOTECNIA
ESPECIALIDAD EN ANATOMOPATOLOGÍA VETERINARIA
BOGOTÁ, DC. 2010**

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS NEOPLASIAS DE SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL EN CANINOS EN EL LABORATORIO DE
PATOLOGÍA VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE
COLOMBIA ENTRE LOS AÑOS 1977 Y 2009**

**MAURICIO A. COLLAZOS PAZ
MVZ**

**Trabajo presentado como prerrequisito para optar el título de la
Especialidad en Anatomopatología Veterinaria**

**Directora:
LUCÍA BOTERO ESPINOSA
MVZ; MSc**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y DE ZOOTECNIA
ESPECIALIDAD EN ANATOMOPATOLOGÍA VETERINARIA
BOGOTÁ, DC. 2010**

FORMATO ÚNICO PARA ENTREGA DE LOS TRABAJOS DE GRADO

Título en español:

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS NEOPLASIAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN CANINOS EN EL LABORATORIO DE PATOLOGÍA VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA ENRE LOS AÑOS 1977 Y 2009

Título en inglés:

RETROSPECTIVE STUDY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM NEOPLASM IN DOGS IN THE LABORATORY OF VETERINARY PATHOLOGY AT UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA BETWEEN 1977 AND 2009

Resumen:

Los tumores de Sistema Nervioso Central (S.N.C) se clasifican en primarios aquellos que se derivan directamente a partir del tejido nervioso encefálico y/o medular espinal, y secundarios aquellos tumores que se originan en tejidos extraneurales. En caninos se han reportado diversos tumores primarios y se han clasificado en grupos de acuerdo al tejido de origen: tumores de los nervios, tumores de origen glial, gliomas mixtos, tumores originados de la meninge, tumores del epéndima y plexo coroideo, tumores neuronales embrionales y tumores del cordón espinal. En el presente trabajo se hizo en primer lugar una revisión sobre los principales tumores primarios del SNC que se presentan en caninos, resaltando los aspectos morfológicos y de comportamiento más característicos para cada uno. En segundo término se presenta un estudio retrospectivo tumores del SNC en el Laboratorio de Patología de la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia en el periodo comprendido entre los años 1977 y 2009. Los resultados mostraron un total de 18 tumores del SNC de los cuales el 61,1% (11) fueron tumores primarios y el 38,8% (7) metastásicos. Las razas más afectadas fueron el French Poodle y el Bóxer con un 27.7% y el Labrador con un 11.1%. La edad promedio de presentación fue en perros mayores de 7 años con un 55.5% de presentación. Los tumores que se diagnosticaron con mayor frecuencia fueron el astrocitoma en primer con un 34.4% y el oligodendroglioma con el 27.3%, en segundo lugar. Además se utilizaron por primera vez inmunomarcadores humanos como PAFG, S-100, EMA, fosfatasa alcalina placentaria para la confirmación del diagnóstico. Se concluyó que estos marcadores pueden ser usados en el diagnóstico rutinario de los tumores del SNC y que serían una herramienta importante para precisar el diagnóstico morfológico.

Summary

Central nervous system tumors (C.N.S) are classified in primary that are derived directly from the nervous tissue brain and/or spinal cord, and secondary those that originate in extraneural. There are several reports of canine primary tumors and there have being classified in groups according to the origin: nerve tumors, tumors of the ependima, choroid plexus, embrional neural tumours and spinal cord tumors, glial tumors, mixed gliomas, meningeal origen tumors. In this work first we present a review of the main canine primary tumors of the CNS, highlighting the morphological aspects and behavior characteristic. Besides we show a retrospective study of the CNS tumors presented in the Laboratory of Veterinary Pathology of the of National University of Colombia in the period between 1977 and 2009. The results showed a total of 18 tumors of the CNS, 61.1% (11) were primary tumors and 38.8% (7) metastatic. The most affected breeds were French Poodle and the Bóxer (27.7%) and Labrador with (11.1%). The average age of presentation was over 7 years of dogs (55.5%). The mos frequent tumors were astrocytoma in first with 34.4% and oligodendroglioma with 27.3% in second place. In addition we used for the first time human immunomarkers as PAFG, S-100, EMA, placental alkaline phosphatase to confirm the diagnosis. It was concluded that these markers can be used for routine diagnosis of CNS tumors and that would be an important tool to explain morphological diagnosis.

Palabras claves en español: sistema nervioso central, neoplasia, caninos.

Palabras claves en inglés: central nervous system, neoplasm, dogs.

Firma _____ de _____ la
Directora _____

Lucía Botero Espinosa., fecha nacimiento.....

Mauricio A. Collazos Paz., Diciembre 14 de 1979

NOTA DE ACEPTACIÓN

LUCÍA BOTERO ESPINOSA.

Directora.

LUIS RAFAÉL NEIRA R.

Jurado.

DECLARATORIA DE ORIGINALIDAD Y RECONOCIMIENTO

Yo, **Mauricio A. Collazos Paz**, declaro que la información publicada en el presente trabajo final para optar al título de la Especialidad en Anatomopatología Veterinaria, corresponde a los resultados del anteproyecto titulado **“Estudio retrospectivo de las neoplasias de sistema nervioso central en caninos en el laboratorio de Patología Veterinaria de la Universidad Nacional de Colombia entre los años 1977 y 2007”** previamente tramitado ante el comité Asesor de Post-grado producto de una propuesta original y desarrollada en el Laboratorio de Patología Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia.

AGRADECIMIENTOS

- A mi padre Gustavo Collazos, pues gracias a su esfuerzo soy reflejo de lo que este gran hombre fue y se que desde el cielo celebra conmigo este gran logro.
- A mi madre Carmen Cecilia Paz, la fiel compañera de mi padre y gracias a la cual soy un ser humano reflejo de sus enseñanzas.
- A mi hermano Gustavo Adolfo Collazos, por su grata compañía en este camino tan difícil pero tan maravilloso que es la vida.
- A la Dra. Lucía, que confió en mi para ayudarme y ser mi guía en el desarrollo de este trabajo.
- Al Dr. Carlos Arturo Iregui, quien por su experiencia y amplio conocimiento proporcionó su tiempo para la ayuda desarrollo de este estudio.
- Al Dr. Rafael Neira, quien fue el jurado apropiado para correcciones de este estudio.
- A mis profesores, que dieron todo su tiempo y dedicación para ayudarme a formarme como profesional idóneo.
- A mis compañeros, gracias a su compañía y su apoyo hicieron que esta época tan dura de estudio se llevara de manera agradable.
- A la Dra. Jenny Amaya y al laboratorio de Patología de Interfacultades, por su colaboración con el desarrollo de este trabajo.
- A la Dra. Jinnet Acosta, quien fue un pilar importante en la observación microscópica y clasificación de los tumores.
- A la persona que me acompaña, gracias a su empeño, dedicación y sentimiento sirvieron como inspiración para culminar este trabajo con un gran futuro.

DEDICATORIA

A MI MADRE Y MI PADRE

Gustavo Collazos Peñaloza, Carmen Cecilia Paz.

A MI HERMANO

Gustavo Adolfo Collazos Paz.

A LA MUJER QUE ME ACOMPAÑA EN ESTE CAMINO

Pammela Duarte Isaza.

CONTENIDO

	Pag.
Capítulo I	
Introducción	1
Referencias	3
Capítulo II	
Revisión de literatura	
1 Introducción	4
2 Clasificación de los tumores de SNC	7
2.1 Tumores gliales	7
2.2 Gliomas mixtos	10
2.3 Tumores del epéndimo y plexo coróideo	11
2.4 Tumores neuronales y neuronales mixtos	13
2.5 Tumores neuronales embrionales	14
2.6 Tumores de las meninges	16
Referencias	18

Capítulo III

Estudio retrospectivo de tumores del Sistema Nervioso Central en caninos en el Laboratorio de Patología Veterinaria de la Universidad de Colombia entre los años 1997 a 2009

Resumen	23
1 Introducción	23
2 Materiales y métodos	24
3 Resultados	26
4 Discusión	45
5 Conclusiones	52
6 Recomendaciones	53
Referencias	54
Anexo 1 Formato para recopilación de datos	55

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
CAPÍTULO III	
Figura 1. Número de tumores del SNC que se presentaron entre los años 1977-2009.	27
Figura 2. Presentación de tumores del SNC con relación a la raza.	28
Figura 3. Presentación de tumores primarios de SNC con relación a la raza.	28
Figura 4. Presentación de tumores del SNC con relación a la edad.	29
Figura 5. Presentación de tumores primarios de SNC con relación a la edad	30
Figura 6. Astrocitoma fibrilar	36
Figura 7. Glioblastoma multiforme	36
Figura 8. Oligoendroglioma	37
Figura 9. Meningioma papilar	37
Figura 10. Meningioma mixto	38
Figura 11. Glioblastoma multiforme con marcación positiva	41
Figura 12. Glioblastoma multiforme con marcación negativa	41
Figura 13. Astrocitoma fibrilar	42
Figura 14. Astrocitoma fibrilar. Inmunohistoquímica	43
Figura 15. Oligodendroglioma. Inmunohistoquímica	44
Figura 16. Meningioma. Inmunohistoquímica	44

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
CAPÍTULO II	
Figura 1. Astrocitoma fibrilar	18
Figura 2. Glioblastoma multiforme	18
Figura 3. Oligoendroglioma	19
Figura 4. Meningioma papilar	19

LISTA DE TABLAS

	Pag.
CAPITULO II	
TABLA 1. Tumores primarios del SNC de mayor presentación en caninos.	8

LISTA DE TABLAS

	Pag.
CAPITULO III	
TABLA 1. Tumores primarios del SNC de mayor presentación en caninos. Marcadores inmunohistoquímicos más utilizados	25
Tabla 2. Clasificación y subclasificación de tumores primarios del SNC presentados entre los años 1977 y 2009.	31
Tabla 3 Marcadores inmunohistoquímicos	39

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
Capítulo III	
Anexo I. Formato para recopilación de datos.	56

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Hasta hace algunos años se creía que las neoplasias del SNC eran poco comunes en las especies domésticas. Sin embargo, reportes recientes muestran que los tumores cerebrales pueden tener una incidencia del 3.0% (Snyder et al., 2006). También se reporta que el 28% de estos tumores son primarios del SNC y cerca del 65% son metastásicos (Snyder et al., 2008). La alta incidencia de estos tumores en algunas razas como el Bóxer, el Golden Retriever, el Doberman Pincher, el Scottish Terrier, ha hecho pensar que la raza es un factor predisponente importante para su presentación (Park, 2003). También se ha mostrado en algunos estudios que la edad es un factor predisponente importante, y que su promedio de presentación son los 6 años aproximadamente (Brian et al., 1994; Meuten 2002). Se ha reportado que los tumores primarios más frecuentes son: meningioma, los tumores gliales y que otros tumores como meduloblastomas, neuroblastomas y ependimomas son menos frecuentes (Snyder et al., 2006). En los últimos años en el Laboratorio de Patología Veterinaria de la Universidad Nacional de Colombia se ha visto un aparente incremento en la casuística de tumores del SNC y es de nuestro interés conocer cuál ha sido la dinámica de presentación de estos tumores en el tiempo. El objetivo de este trabajo fue hacer un estudio retrospectivo de la casuística de tumores del SNC en caninos entre los años 1977 y 2009 y clasificarlos según el Comité Internacional Veterinario de Neuropatología (Brian et al., 1994; Meuten, 2002).

Este estudio tomó la información del archivo de las necropsias y las biopsias que fueron remitidas al Laboratorio de Patología Veterinaria de la Universidad Nacional de Colombia entre los años 1977 y 2009 para determinar el número de neoplasias de SNC en caninos, con el fin de reclasificarlas según las características histológicas descritas por Brian y

colaboradores, (1994) y Meuten, (2002), establecer los porcentajes de tumores primarios versus metastásicos y la relación que hay con la raza y la edad. Se describieron microscópicamente todos los tumores primarios encontrados y se realizó inmunohistoquímica con la ayuda de inmunomarcadores de origen humano para comprobar la eficacia de los mismos en el diagnóstico. De un total de 1716 neoplasias el 1.04% (18) afectaron al SNC, el 61.1% (11 casos) fueron primarias y 38.8% (7 casos) metastásicas; así mismo, los resultados mostraron que las razas más afectadas fueron el French Poodle y el Bóxer con un 27.7% y el labrador con un 11.1% y la edad promedio de presentación fue en perros mayores de 7 años con un 55.5% de presentación. Los tumores que se diagnosticaron con mayor frecuencia fueron el astrocitoma en primer con un 34.4% y el oligodendroglioma con el 27.3%. Además se utilizaron por primera vez inmunomarcadores para la confirmación del diagnóstico, como PAFG, S-100, EMA, Fosfatasa alcalina placentaria, y se concluyó que son una herramienta importante que debe usarse en el diagnóstico de rutina en estos tumores (Klosen et al, 1993).

Las neoplasias de SNC en caninos objeto del presente estudio retrospectivo en el Laboratorio de Patología Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia se comportaron de manera similar a lo descrito en la literatura internacional y son menores del 1.04% de las neoplasias que afectan a los caninos, las primarias son las más frecuentes en comparación con las secundarias, los animales con promedio de vida superior a los 7 años son los más afectados, por tal razón deben tenerse en cuenta como diagnósticos diferenciales cuando se presenten pacientes con signos nerviosos, especialmente convulsiones.

REFERENCIAS

- David D. Diagnostic immunohistochemistry. 2th ed 2006. Surchill linvingstone. Elsevier.
- Klosen P, Maessen X, De aguilar P. PEG embedding for immunocytochemistry: application to the analysis of immunoreactivity loss during histological processing. 41:3 pp455-463. 1993.
- Meuten J. Donald. Tumors in domestic animals. 4th ed 2002. Iowa state press 2002. pp 697-727.
- Moore M, Bagley R., Harrington M., Gavin P., Intracranial tumors. Veterinary clinics of north America: small animal practice. Jul:26(4):759-774. 1996
- Ohgaki DN., Wiestler H., Cavenee OD., WHO classification of tumors of the central nervous system, fourth edition. Louis. 2007
- Park C., Oligodendroglioma in a French bulldog. J. Vet. Sci, 4(2):195-197. 2003
- Snyder J, Shofer F, Van Winkle T., Massicotte C., Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986.2003). J Vet intern med. 20:669-675. 2006
- Tobias R B and Preston M. Epidemiology of brain tumors in childhood—a review
* Toxicology and Applied Pharmacology 199 (2004) 118–131

CAPÍTULO II

TUMORES PRIMARIOS DEL SNC MÁS FRECUENTES EN CANINOS REVISIÓN DE LITERATURA

Collazos MA, Botero L

Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. Departamento de Producción Animal. Laboratorio de Patología Veterinaria.

RESUMEN

Los tumores de Sistema Nervioso Central (S.N.C) se clasifican en primarios aquellos que se derivan directamente a partir del tejido nervioso encefálico y/o medula espinal, y secundarios aquellos que se originan en tejidos extraneurales. En caninos se han reportado diversos tumores primarios y se han clasificado en grupos de acuerdo al tejido de origen: tumores de los nervios, tumores de origen glial, gliomas mixtos, tumores originados de la meninge, tumores del epéndima y plexo coroideo, tumores neuronales embrionales y tumores del cordón espinal. En el presente artículo se hace una revisión sobre los principales tumores primarios del SNC, resaltando los aspectos morfológicos y de comportamiento más característicos para cada uno.

Palabras clave: neoplasias, SNC

1 INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de Sistema Nervioso Central (SNC) son las de menor presentación en contraste con las de otros sistemas, sin embargo, su aumento en la casuística diaria ha hecho que se desarrolle nuevo conocimiento en la clasificación, comportamiento y tratamiento de este tipo de tumores. Se ha reportado que las neoplasias primarias de Sistema Nervioso Central (SNC) son poco comunes en las especies domésticas (*Kuwamura et al., 2004*). Esto puede ser cierto para los animales de producción, pero no para los caninos en los cuales estas neoplasias son tan frecuentes como en el humano (*Fankhauserf et al., 1974*). Thomsom y colaboradores (2005) reportan que los tumores del SNC son comunes en perros y que son histológicamente similares a los encontrados en humanos. Los tumores más frecuentes son los gliales, en este grupo el astrocitoma y el oligodendroglioma son los que se presentan con mayor frecuencia, el el

oligoastrocitoma es infrecuente. En segundo lugar están los tumores cordón espinal dentro de los cuales el más común es el meningioma. Los tumores del plexo coróideo se diagnostican casi con tanta frecuencia como los tumores gliales, mientras que los ependimomas tienen una menor presentación (*Thomson et al., 2005; McKay et al., 1999*). La alta incidencia de estos tumores en razas braquiocefálicas como el Boston Terrier y el Bóxer, ha hecho pensar que la raza es un factor predisponente importante para su presentación (*Frankhauserf et al., 1974; Park, 2003*). También se ha mostrado en algunos estudios que la edad es un factor predisponente para la presentación de estas patologías, ya que esta tiene un promedio de presentación sobre los 6 años (*Brian et al., 1994; Meuten, 2002*).

Los signos clínicos en animales con tumores cerebrales se producen no solo debido a la destrucción mecánica del tejido cerebral normal, sino también por las alteraciones fisiopatológicas asociadas que ocurren en forma secundaria. Este tipo de alteraciones incluyen, aunque no se limitan solamente a ellas, invasión física, y/o destrucción neuronal, alteraciones metabólicas en las neuronas o en las células de glía, deficiencias en la irrigación del tejido normal (isquemia o hipoxia), deficiencias en la autorregulación, hemorragias (intratumoral o intraventricular), irritación (generación de convulsiones), obstrucción del sistema ventricular, formación de edema y producción de sustancias fisiológicamente activas (*Moore et al, 1996*). Muchos de estos procesos incrementan el volumen relativo en la cavidad craneana, afectado principalmente la presión intracraneana (PIC). Los signos clínicos no son patognomónicos de tumor cerebral, pero sí indican la presencia de una variedad de procesos patológicos intracraneanos (*Lorenz and Korneagay, 2004*). Los hallazgos del examen neurológico a menudo reflejan la región intracraneana predominantemente involucrada en el proceso fisiopatológico. El sistema nervioso intracraneano por lo general se divide desde el punto de vista conceptual en supra e infratentorial. Los signos clínicos de anormalidades en las estructuras supratentoriales (también denominada

como cerebro anterior o prosencéfalo) pueden incluir convulsiones, deficiencia en el reflejo de amenaza contralateral con normalidad de la función del nervio facial y los reflejos pupilares, deficiencias contralaterales de la sensibilidad del facial, hemiparesia contralateral o tetraparesia asimétrica, anormalidad del comportamiento, giro en círculos (usualmente en dirección hacia el lado de la lesión), apoyo de la cabeza contra diversas superficies y algún tipo de anormalidades pupilares (pupilas mióticas). Algunos de estos signos, o todos ellos juntos pueden estar presentes en un animal individual (*Moore et al, 1996*). Los tumores intratentoriales afectan el tronco encefálico o el cerebelo. Los signos clínicos de tronco encefálico incluyen deficiencias de los pares craneales III al XII, alteraciones en la vigilia y en la conciencia y paresia de los miembros. Los signos clínicos de enfermedad cerebelosa incluyen ataxia y dismetría, temblor de intención, falta de balance, nistagmo, aumento del plano de sustentación, deficiencia del reflejo de amenaza con visión normal y reflejo palpebral normal, y, en ocasiones anormalidades de pupilas. (*Lorenz and Korneagay, 2004*).

En un estudio reportado por Moore (1996) se informa que los animales con tumores cerebrales tienden a ser perros de edad avanzada. En este estudio retrospectivo mencionado, de 97 perros con tumores cerebrales diagnosticados, el 95% tenían 5 años de edad o más en el momento del diagnóstico. La edad media de perros con diagnóstico de tumor cerebral fue de 9 años en un rango de 4 a 13 años. La mayoría de los perros (76%) con tumor cerebral tenían lesiones en el espacio supratentorial. La causa de consulta más frecuente en estos casos fueron las convulsiones. Aunque estas son frecuentemente reportadas como una manifestación clínica de tumores cerebrales caninos, la actual incidencia de convulsiones asociadas con tumores intracraneanos no está bien establecida. McGrath describió las características clínicas de 79 perros con tumor cerebral, de los cuales 36 (46%) tuvieron convulsiones. En otra serie de 43 perros con tumores cerebrales rostrales, 22 (51%) tuvieron convulsiones (*Lorenz and Korneagay, 2004; Pellegrino et al., 2003*).

2. CLASIFICACIÓN DEL LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La clasificación presentada se basa en un criterio histológico y citológico, el cual trata de determinar el tipo celular que da origen a la neoplasia, así como las características macroscópicas y el grado de diferenciación, lo cual provee una base para el pronóstico y la terapia a seguir. Los tumores del SNC se clasifican en primarios y secundarios, los primeros son aquellos que se originan en estructuras del sistema nervioso central, mientras que los secundarios se originan a partir de órganos extraneurales y alcanzan el cerebro por alguna extensión o por metástasis (*Fankhauser et al., 1974; Vernau et al., 2001; Meuten, 2002*). En este artículo trataremos únicamente los tumores primarios del sistema nervioso central.

La clasificación de los tumores del SNC se presenta en la tabla 1.

2.1 Tumores Gliales

2.1.1 Astrocitoma

Según la nueva clasificación internacional presenta tres tipos basados en criterios de diferenciación: astrocitoma difuso (grado II) (variante: fibrilar, protoplásmico, gemistocítico); astrocitoma anaplásico (grado III); y glioblastoma multiforme (grado IV). Estos tumores son los más frecuentes en caninos y felinos pero raros en otras especies (*Stoica et al., 2004; Kennedy and Palmer's, 2007*). Su prevalencia es solamente superada por meningiomas en perros y gatos (*Brian et a., 1994*) y tienen una ocurrencia alrededor del 10% de todos los tumores primarios (*Stoica et al. 2004*). Los astrocitomas ocurren más frecuentemente en los hemisferios cerebrales, predominando en la región piriforme-temporal. Pueden estar localizados también en cerebro, cerebelo y medula espinal y pueden presentarse tanto en la sustancia blanca como en la gris (*Schittenhelm, 2009*). Diversos autores los han reportado también como un tumor primario del globo ocular,

como una neoplasia de presentación rara a nivel de la retina y en el nervio óptico (Siso *et al.*, 2003; Meyerhoz and Haynes, 2004). Las razas más frecuentemente afectadas son las braquicefálicas, particularmente el Boston Terrier, el Bóxer y el Bull dog (Stoica *et al.*, 2004). Dentro de los astrocitomas hay dos variantes importantes a tener en cuenta: El astrocitoma difuso fibrilar y el glioblastoma multiforme.

TABLA 1. Tumores primarios del SNC de mayor presentación en caninos.

TUMORES GLIALES
Astrocitoma
Oligodendroglioma
Gliocitoma
Ganglioglioma
GLIOMAS MIXTOS
Oligoastrocitoma
TUMORES DEL EPENDIMO Y PLEXO COROIDEO
Papiloma
Carcinoma
TUMORES EMBRIONALES NEURONALES
Meduloblastoma
Neuroblastoma
Neuroblastoma olfatorio (estesioneuroblastoma)
TUMORES DE LAS MENINGES
Meningioma

Características histológicas: El astrocitoma difuso se caracteriza por una población uniforme de células organizadas libremente, las cuales infiltran imperceptiblemente dentro del tejido normal adyacente (Brian *et al.*, 1994; Meuten 2002; Stoica *et al.*, 2004). La forma y tamaño de las células difieren de acuerdo al subtipo histológico. El astrocitoma fibrilar está compuesto por células difusas, infiltrativas, elongadas y fusiformes (Brian *et al.*, 1994). Una característica es la atipia nuclear con el núcleo hipercromático, elongado e irregular (Stoica, 2004; Kennedy and Palmer's, 2007) (Fig. 1). En la variedad anaplásica las células son pleomórficas, la población celular varía entre fusiformes, poligonales o redondas, de tamaño variable, a menudo con distinta atipia nuclear, también pueden estar presentes células gigantes multinucleadas (Meuten, 2002). El núcleo es mucho más grande que el del

astrocitoma bien diferenciado y más hipercromático (*Komarniski, 1985*). El glioblastoma multiforme: es un tumor raro que se caracteriza por un marcado pleomorfismo celular, atipia nuclear, formación de células gigantes, una alta tasa mitótica y un crecimiento infiltrativo similar al astrocitoma anaplásico. Adicionalmente en humanos reportan algunos focos de necrosis, con pseudoempalizada (*Komarniski, 1985; Mamom et al., 2004; Kennedy and Palmers, 2007*) (Fig. 2). Inmunohistoquímica: un confiable marcador para identificar tumores astrocíticos es la proteína fibrilar glial (GFAP) (*Meuten, 2002, Stoika et al., 2004*).

2.1.2 Oligodendroglioma

Este tumor se deriva de los oligodendrocitos. Tiene una alta incidencia en perros, siendo reportado como el tumor primario de SNC más común en caninos en Europa (Park, 2003). En humanos, es la tercera neoplasia más común del cerebro (*Kennedy and Palmers, 2007; Peters and Wohlsein, 2008*). Se ha visto que tiene mayor presentación en razas braquiocefálicas (*Stoika et al., 2004; Kennedy and Palmers, 2007*). Este tumor generalmente se localiza en la sustancia blanca o gris de los hemisferios cerebrales, con una frecuente disminución del bulbo olfatorio a nivel frontal, temporal y/o lóbulo piriforme, también se ha reportado en el cordón espinal de localización extradural e intradural (*Mamon et al., 2004*). Histológicamente se observan densas capas de células uniformes o pueden estar organizadas en largos cordones, observa marcada proliferación vascular y células astrogliales atípicas con severos focos de hemorragia y necrosis extensa en el centro de la neoplasia. Se caracteriza también por una prominente proliferación microvascular con la consiguiente formación de lazos o cordones vasculares que dan un aspecto glomerular. Con frecuencia las células oligodendrogliales neoplásicas forman estructuras semejantes a panales de abeja, característica que se presenta por un artefacto debido a la autólisis prolongada (*Kennedy and Palmers, 2007*). Algunos oligodendrogliomas se encuentran infiltrando dentro del parénquima

adyacente de la corteza. Las células neoplásicas son pequeñas, redondas, basofílicas, con núcleo hipercromático localizado en el centro de un citoplasma claro casi traslúcido; las figuras mitóticas son frecuentes especialmente hacia la periferia de la neoplasia. Ocasionalmente, hay células anaplásicas astrogiales de ovoides a alargadas, núcleo excéntrico y un citoplasma abundante eosinofílico. Un número de células contienen vacuolas lipídicas y raramente se observan figuras mitóticas (*Park, 2003; Peters and Wohlsein, 2008*) (Fig. 3).

En muchos tumores anaplásicos se describe además dilatación de la pared de los vasos cerca a áreas de hemorragia (*Peters and Wohlsein, 2008*). Pueden verse también focos variables de mineralización. Histológicamente los bordes del tumor son generalmente muy agudos y discretos, tienen una mínima reacción parenquimal en los márgenes del tumor, pero la satelitosis neuronal y acumulación perivascular de células tumorales pueden ser prominentes. Pueden encontrarse áreas multifocales microquísticas que contienen material mucinoso y focos de hemorragia reciente (*Kennedy and Palmers, 2007*). Inmunohistoquímica: no hay anticuerpos específicos para marcar este tipo de tumores, sin embargo se ha visto que la proliferación vascular está parcialmente compuesta por capas de células positivas al factor VIII. La mayoría de las células tienen tinción positiva en el citoplasma para actina de músculo liso. El tejido fresco congelado puede colorearse positivamente con anticuerpos de galactocerebrósidos (*Kyclovaj et al, 2004*).

2.2 GLIOMAS MIXTOS

3.2.1 Oligoastrocitoma

El oligoastrocitoma se clasifica como un glioma mixto y es el subtipo más común de esta clase. Este tumor glial está compuesto por elementos celulares astrocíticos y oligodendrocíticos. Estos dos tipos de células

pueden estar sobre mezcladas igualmente, separadas o formando racimos. En oligoastrocitomas caninos la mayoría de las células son oligodendrocitos (Meuten, 2002).

2.3 TUMORES DEL EPÉNDIMO Y DEL PLEXO COROIDEO

2.3.1 Ependimoma

Los ependimomas son derivados de la línea de células del sistema ventricular del SNC. Han sido bien reportados en caninos, felinos, equinos y bovinos, pero son tumores de rara presentación (Atalay et al., 2006; Michimae et al., 2004). Ocurren principalmente dentro de los ventrículos laterales, con menor frecuencia en el tercer y cuarto ventrículo, y raramente dentro del canal central del cordón espinal. El ependimoma generalmente es grande, de ubicación intraventricular, muchas veces bien delimitado, de color gris a rojo, con una textura lisa, algo típico en perros y mucho mas granular en gatos. Puede tener múltiples áreas quísticas en su interior, necrosis y hemorragia focal. Los ependimomas pueden infiltrar el neuropilo adyacente, puede producir hidrocefalia por obstrucción secundaria (Kennedy and Palmer's 2007). Histológicamente tienen una variante, celular y papilar (Atalay et al., 2006). Aunque son neoplasias raras en perros, se han reportado dos casos como ependimomas anaplásicos en el SNC (Michimae et al., 2004). Características histológicas: Tumor de densidad celular moderada, bien vascularizado cuyas células se organizan de forma perivascular dando el denominado aspecto de seudorosetas, aunque en algunas áreas se evidencian unas verdaderas rosetas, pueden presentar pseudoempalizada. La forma del citoplasma es variable, en las rosetas verdaderas las células son cilíndricas, el núcleo altamente basofílico y regular dando poco pleomorfismo nuclear, las mitosis son ausentes o raras, puede observarse focos de necrosis, deposición de un material mixoide, áreas de hemorragia y focos de mineralización (McKay et al., 1999; Michimae et al.,

2004; Lonjon et al., 2005). Las células tumorales forman racimos con diferente orientación entre los vasos sanguíneos (Yoshiko et al, 2002). El subtipo papilar, que se ha reportado en perros, gatos y caballos, tiene una formación vascular en la base formando papilas cuya superficie es cubierta por simples o múltiples capas de células columnares organizadas en un patrón de seudorosetas. Los ependimomas malignos se caracterizan por anaplasia, mitosis frecuentes (4 por campo), necrosis e invasión local del neuropilo (Michimae et al., 2004; Vural et al., 2006). Inmunohistoquímica: el ependimoma bien diferenciado tiene un citoplasma consistente y uniforme inmunoreactivo a GFAP. También se puede expresar con uniformidad pero poca intensidad con la vimentina, citoqueratina y S-100, siendo los dos primeros los que colorean con mayor intensidad (Atalay et al., 2006).

2.3.2 Papiloma del plexo coroideo y carcinoma.

Estos tumores son derivados del epitelio del plexo coroideo, se presentan principalmente en perros y se ha visto raramente en gatos. Puede afectar animales desde los 18 meses de edad, pero generalmente afecta animales sobre los 4 años de edad (Meuten, 2002). Pueden presentarse en el plexo coroideo lateral, en el tercer o cuarto ventrículo (Brian et al., 1994). Puede producir compresión local, y causar hidrocefalia por obstrucción ventricular o posiblemente por producción excesiva de fluido cerebro espinal. La arquitectura típica de este tumor son las ramificaciones arboriformes con una simple capa de epitelio cuboidal o columnar con un estroma fibrovascular derivado de la leptomeninge. Con frecuencia se observan focos de edema, hemorragia, necrosis y mineralización. Las mitosis en estos casos no son muy comunes. El carcinoma del plexo coroideo es raro, se distingue del papiloma porque se evidencia pleomorfismo celular, atipia nuclear, mitosis frecuentes e invasión local y comportamiento metastásico dentro del fluido cerebroespinal (Meuten, 2002).

2.4 TUMORES NEURONALES Y NEURONALES MIXTOS

2.4.1 Gliocitoma.

Únicamente se han reportado tres de estos tumores, los cuales son de presentación rara en perros, generalmente se presenta en jóvenes, se ha reportado también en otras especies domésticas como terneros. (*Kuwamura et al., 2004; Kennedy and Palmer's, 2007*). Histológicamente se caracteriza por una población celular monomórfica de células grandes semejantes a células piramidales maduras. El citoplasma es homogéneamente eosinófilico o vacuolado. El núcleo es grande, redondo a oval y contiene uno o dos nucléolos prominentes. Algunas células tumorales pueden ser binucleadas o multinucleadas. Las figuras mitóticas son raras o ausentes (*Summers et al., 1994; Meuten, 2002*).

2.4.2 Ganglioglioma.

Es un tumor raro en humanos y en animales. Histológicamente se caracteriza por ser un tumor mixto que consiste de elementos de célula glial y/o neuronal. En ambos casos, las células gliales predominan en los perros (*Meuten, 2002*).

2.4.3 Neuroblastoma olfatorio (Estesioneuroblastoma).

Está compuesto por células neuronales inmaduras derivadas de la población de neuroblastos precursores del epitelio olfatorio nasal. Este tumor es raro pero ha sido reportado en perros, gatos, equinos y vacas (*Yamate et al., 2006; Nakamura et al., 2008*), ocupando la cavidad nasal en la porción caudal, de ubicación unilateral o bilateral principalmente en gatos y perros, se encuentra firmemente adherido al etmoides y hueso nasal pudiéndose extender dentro de los senos paranasales. Se reporta que es un tumor con

una incidencia del 3% de presentación de todos los tumores intranasales (*Sharma et al., 2002*). Se caracteriza microscópicamente por tener una alta celularidad con la formación de islas de células uniformes, en algunas ocasiones separadas en racimos por un estroma arborizado fibrovascular, algunos focos de necrosis pueden ser vistos, proliferación vascular (*Suresh et al, 202*). Las células pueden formarseudocetas o pseudoquistes o empalizadas de orientación peritrabecular y perivascular, de forma poligonal a redonda con un moderado eosinofílico citoplasma con límites celulares bien definidos, moderado pleomorfismo celular (*Yamate et al, 2006*). El núcleo es densamente basofílico, central o excéntrico, de redondeados a levemente ovoides con cromatina fina punteada y múltiples nucléolo basofílico muy prominentes (*Sharma et al., 2002*). Inmunohistoquímica: este tumor puede mostrar variable positividad a las coloraciones inmunohistoquímicas por sinaptofisina y expresión de la proteína triple neurofilamentosa. En gatos se ha visto positivo a S=100, y citoqueratina.

2.5 TUMORES NEURALES EMBRIONALES

Para su clasificación se ha utilizado la misma de las neoplasias embrionales humanas que están agrupadas bajo el término de *tumores primitivos neuroectodermales* (*Brian et al., 1994*). Esta clasificación está basada en el concepto en que estos son todos derivados por una célula germinal neuroepitelial que tiene el potencial de diferenciarse a un gran número de líneas celulares neuroectodermales, neuronal primaria, ependimal y glial (*Fankhauser et al., 1974*). En este grupo se describen principalmente el meduloblastoma y el neuroblastoma.

2.5.1 Meduloblastoma

Es un tumor maligno común en niños y se ha visto en animales jóvenes, principalmente en terneros y cachorros, ha sido reportado esporádicamente

en cerditos y gatos (*Steinberg and Galbreath, 1998; Meuten, 2002*). Se presenta en los hemisferios cerebelares y en el cerebro posterior produciendo severa dilatación de los ventrículos lateral, tercero y cuarto. Histológicamente la neoplasia está compuesta de una abundante población de células redondas a poligonales empaquetadas, con moderada cantidad de un citoplasma amorfo fibrilar y eosinofílico, que a menudo están organizadas en hojas o bandas. Estas células son moderadamente pleomórficas, con núcleo redondo, ovoide o fusiforme, con cromatina granular y de 0 a 3 nucleolos evidentes; las figuras mitóticas son frecuentes, 12 por campo generalmente (*Steinberg and Galbreath, 1998*). Se observan con frecuencia rosetas de células o en empalizada, núcleos redondos o elongados, hipercromáticos y las mitosis son frecuentes. Es de muy escaso estroma vascular (*Brian et al., 1994; Meuten, 2002*). Se puede encontrar *encefalomalacia, atrofia cerebral y hepatopatía esteroide*. Inmunohistoquímica: dependiendo del grado de diferenciación, el meduloblastoma puede reaccionar con uno o mas marcadores neuronales. Puede marcar positivo con coloración de sinaptofisina. La proteína fibrilar glial es reactiva dependiendo de los componenetes de los atrocitos los cuales se pueden encontrar formando islas coloreadas pálidas dentro del tumor. Algunos meduloblastomas altamente anaplásicos pueden no ser reactivos con cualquier marcador glial o neuronal (*Steinberg and Galbreath, 1998*).

2.5.2 Neuroblastoma

Es una neoplasia rara en animales (*Brian et al., 1994; Kennedy and Palmer's, 2007*). Presumiblemente es derivada de células neuroepiteliales primitivas, no de la diferenciación de células maduras. En el sistema nervioso periférico (SNP), se forma a partir de las células neuroectodermales derivadas de la cresta neural y destinadas para la medula adrenal y para el sistema nervioso autónomo (SNA). Muestra diversos grados de

diferenciación hacia neuroblastos postmitóticos (*Frankhauser, 1974*). Los neuroblastomas pueden ocurrir en SNP y SNC. El neuroblastoma maligno ocurre ocasionalmente en el SNC en varios sitios incluyendo el cerebro y el cordón espinal. Los perros jóvenes son los más afectados. El tumor macroscópicamente aparece de un color grisáceo suave y nódulos moderadamente firmes. Histológicamente: contiene una abundante población de células redondas, ovoides con núcleo grande hipercromático, con moderada a alta tasa mitótica. A menudo las células muestran una tendencia a formar empalizada y formación de rosetas neuroblasticas (*Meuten, 2002*).

2.6. TUMORES DE LAS MENINGES

2.6.1 Meningioma.

Tumor derivado de las células meningoteliales de las membranas aracnoides y piamadre del sistema nervioso. Tumor de lento crecimiento, es uno de los tumores intracraneales más comunes en los gatos y humanos y/o relativamente común en perros maduros (*Kennedy and Palmer's, 2007; Takeuchi et al., 2008*). En caninos presenta en individuos mayores de 7 años de edad, en un 50% de los casos es asintomático (*Brian et al., 1994; Forterre et al., 2009*) y con mayor frecuencia se encuentran en cerebro que en cordón espinal (*Montoliu et al., 2006*). Usualmente este tumor tiene un crecimiento bien demarcado, a menudo es lobulado, firme, granular y usualmente tiene una amplia y pedunculada base que cubre las meninges. En los perros los meningiomas se han encontrado con frecuencia en la región del bulbo olfatorio y lóbulos frontales, pero se puede presentar en cualquier parte, sobre la superficie del hemisferio cerebral. Debido a la compresión local que presentan en las meninges, este tumor generalmente puede formar depresiones en el cerebro. También puede formar grandes quistes llenos de fluido. Los tipos invasivos de meningiomas intracraneales son propensos especialmente a producir edema adyacente a la materia blanca, lo cual puede generar cambios secundarios como herniaciones

cerebrales. La más reciente clasificación de los meningiomas en los animales domésticos describe nueve tipos histológicos: meningotelial, fibroso, transicional, samomatoso, angiomaso, papilar, de célula granular, mixoide y anaplásico (Marosi et al., 2008). El tipo de célula granular es específico de animales domésticos y no existe en la clasificación de la World Health Organization (WHO) de los meningiomas humanos, sin embargo, se han presentado pocos reportes de este tipo de meningiomas en el perro (Takeuchi et al., 2008). La variante meningotelial se caracteriza por la formación de nidos de células poligonales delineados por fibras de colágeno, las células tienen moderada cantidad de un citoplasma eosinofílico, núcleo de ovoide a redondo y nucléolo pequeño. La tasa mitótica es baja (<3mitosis/10 campos de 400X) (Hasegawa et al., 2008). El meningioma fibroblástico está formado por células fusiformes las cuales pueden estar separadas por moderada cantidad de colágeno. El meningioma transicional se caracteriza por la mezcla de células fusiformes que se organizan en paquetes y algunas células epitelioides en forma de espiral. Una característica prominente del meningioma somatoso, es la presencia de estructuras laminares concéntricamente organizadas de aspecto eosinofílico y mineral (Schulman et al, 1992). El meningioma papilar está formado por células meningoteliales organizadas perpendicularmente con relación a los filamentos vasculares con un crecimiento papilomatoso (Montoliu et al., 2006). Inmunohistoquímica: independiente del subtipo de clasificación, los meningiomas fuertemente positivos a la vimentina. Algunos tumores tienen cierta expresión focal a la citoqueratina lo cual se ha demostrado mejor en tejidos frescos congelados (Fig 4).

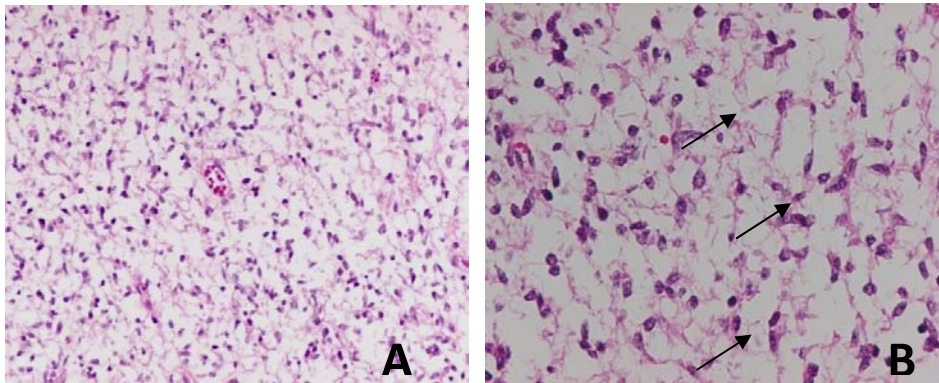


Fig 1. Astrocitoma fibrilar. **A.** Obsérvese la población uniforme de células. Coloración de H.E. 200X aprox. **B.** Detalle de la anterior. Nótese las células de núcleo alargado, poligonales y algunos grandes (flechas). Coloración de H.E. 400X aprox.

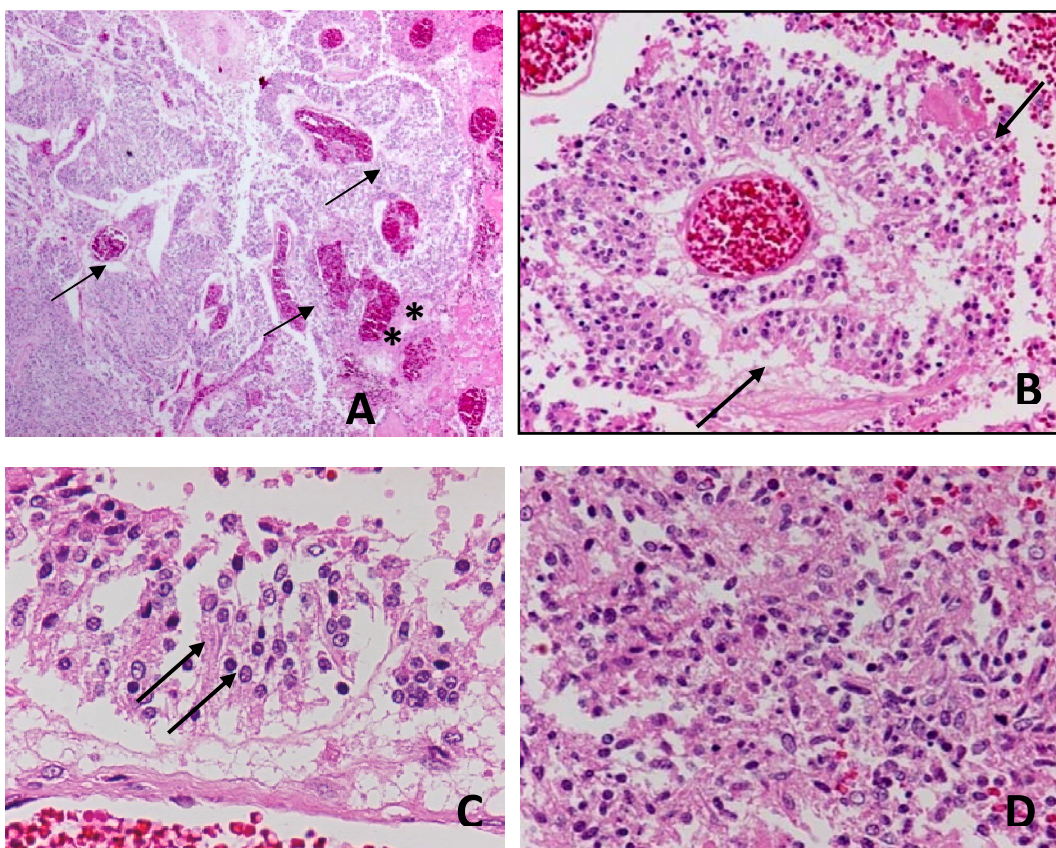


Figura 2. Glioblastoma multiforme. Coloración de H:E. **A.** obsérvese la abundante proliferación microvascular (flechas) y focos de necrosis (asteriscos). 40X aprox. **B.** Nótese la organización celular en seudo empalizada alrededor de los vasos (flechas). 200X aprox. **C.** Detalle de la anterior. 400X aprox. **D.** Observe la atipia celular y nuclear. 400X aprox.

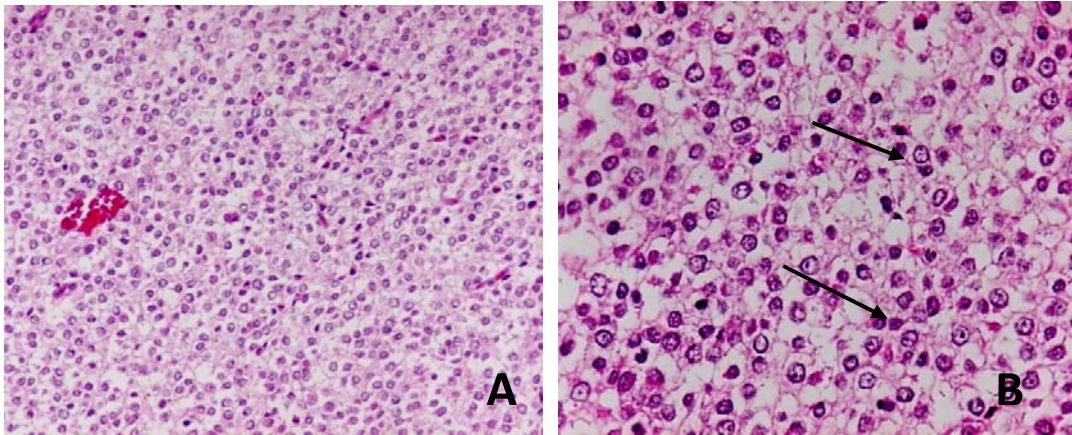


Figura 3. Oligodendroglioma . Coloración de H.E. **A.** Observe el escaso estroma y la organización de las células en cordones. 200X aprox. **B.** Note la típica organización en colmena de abeja, con vacuolización de los citoplasmas. 400 X aprox (flechas).

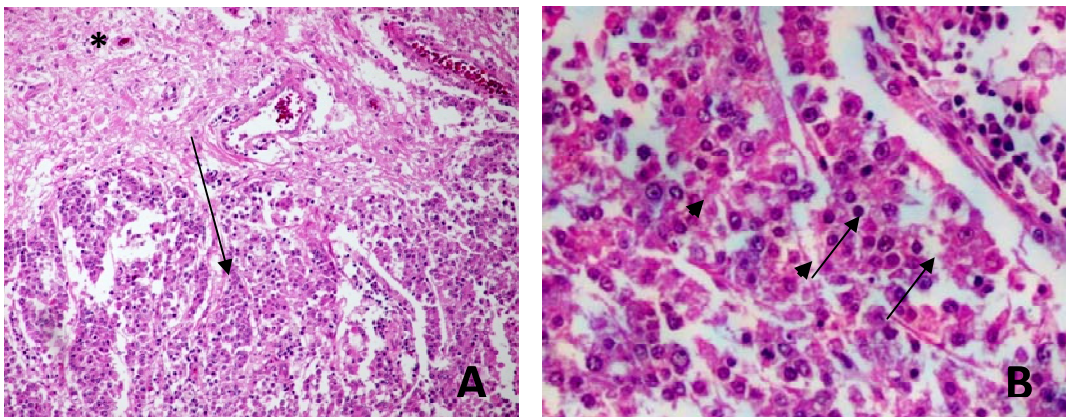


Figura 4. Meningioma papilar. Coloración de H.E. **A.** Se nota la severa densidad celular y un crecimiento papiliforme (flechas) que relacionada con un estroma conectivo (*). **200X aprox** **B.** Observe las células redondas, uniformes en tamaño y forma, de citoplasma levemente eosinofílico (cabezas de flecha) y los nucléolos evidentes (flechas). 400 X aprox.

REFERENCIAS

1. Atalay VS, Besalti O, Ilhan F, Ozak A, Haligur M. Ventricular ependymoma in a german shepherd dog. *The Veterinary Journal* 172 (2006) 185–187.
2. Barnhart KF, Wojcieszyn J, Storts RW: Immunohistochemical staining patterns of canine meningiomas and correlation with published immunophenotypes. *Vet Pathol* 39:311–321. 2002.
3. Brian A, Summers JF, Cummings and Lahunta A. *Veterinary Neuropathology*. Mosby 1994, pp 351-394. 1994.
4. Fankhauser R, Luginbühl H, and McGrath J.T. Tumours of the Nervous System. *Bull. Org mond. Santé.* 50:53-69. 1974
5. Forterre F, Jaggy A, Rohrbach H, Dickomeit M and Konar M. Modified temporal approach for a rostro-temporal basal meningioma in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 11:510-513. 2009
6. Hasegawa D, Kobayashi M, Fujita M, Uchida K and Orima H. A Meningioma with hyperintensity on T1-Weighted Images in a Dog. Tokyo 180-8602 and Department of Veterinary Pathology. Miyazaki 889-2155. Japan. 2008.
7. Ingmar B. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Science Direct.* 15:34-39, 2009.
8. Kennedy J, and Palmer's. *Pathology of domestic animals.* 5th ed, Volume 1, Saunders 2007, pp 446-455. 2007.
9. Komarnisky M. Astrocytoma in a Cat. *Can Vet J.* 26: 238-239.1985.
10. Kuwamura M, Kotera T, Yamate J, Kotani T, Aoki M, and Haori. Cerebral ganglioneuroblastoma in a golden retriever dog. *Vet Pathol.* 41:282-284. 2004.
11. Kyclovaj J, Rotterova P, Dvorak K, Lukas Z. Effect of fixation and autolysis on immunohistochemical detection of CD antigens. *Scripta medica.* 77(2): 63.74. 2004.
12. Lonjon M, Vandebos F, Langsdorff D, Litrico S, Chatel M. Tumeurs épendimayres intracraniennes. *EMC-neurologie.* 2 :586 – 595. 2005.
13. Lorenz M, Korneagay J. *Hand book of veterinary neurology* 4Th ed 2004.
14. Lorenzo V., Bernardini M. *Neurología del perro y el gato.* Intermédica 2007.
15. Mamom T, Meyer-Lindenberg A, Hewicker-Trautwein M and Baumgärtner W. Oligodendroglioma in de cervical spinal cord of a dog. *Vet pathol* 41:524-526. 2004.
16. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C. Meningioma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 67: 153–17. 2008.
17. McKay JS, Targett MP and Jeffery ND. Histological characterization of an ependymoma in the fourth ventricle of a cat. *J. Comp. Path.* 120, 105-113: 1-5. 1999.

18. Meuten J D. Tumors in domestic animals. 4th ed 2002. Iowa State Press 2002. pp 697-727.
19. Meyerhöz D.K and Haynes J.S Solitary retinal astrocytoma in a dog. Vet Pathol. 41:177-178. 2004.
20. Michimae Y, Morita T, Sunagawa Y, Sawada M, Okamoto Y and Shimada A. Anaplastic ependymoma in the cervical spinal cord of a maltese dog. J. Vet. Med. Sci. 66(9): 1155-1158. 2004
21. Montoliu P, Añor S, Vidal E. and Pumarola M. Histological and immunohistochemical study of 30 cases of canine meningioma. Path. 2006,Vol.135, 200-2007.
22. Moore M, Bagley R, Harrington M, Gavin P, Intracranial tumors. Veterinary clinics of north America: small animal practice. Jul:26(4):759-774. 1996
23. Nakamura M, Stöver T, Rodt T, Majdani O, Lorenz M, Lenarz T and KraussJ.K. Neuronavigational guidance in craniofacial approaches for large (para)nasaltumors involving the anterior skull base and upper clival lesions. ScienceDirecti 35: 666-672. 2009.
24. Park CH. Oligodendroglioma in a French Bulldog. J. Vet. Sci. 4: 195-197. 2003.
25. Pellegrino F, Suraniti A, Garibaldi L. El libro de neurología para la práctica clínica. Intermédica 2003.
26. Peters M and Wohlsein P. Anaplastic oligodendroglioma with meningeal Infiltration in a free-ranging Red Deer (*Cervus elaphus*). J. Comp. Path, 138: 59-62. 2008.
27. Schittenhelm J, Florian H, Tatagiba M,Wolff M, Nägele T, Meyermann R and Mittelbronn M. Holocord pilocytic astrocytoma—Case report and review of the literature. Clinical Neurology and Neurosurgery 111: 203–207. 2009
28. Schulman F.Y, Ribas J.L, Carpenter J.L, Sisson A.F and LeCouteur R.A. The Dural Tail Sign In The Diagnosis Of Meningiomas. Vet Pathology. Vol 29, Issue 3196-202 1992.
29. Sharma C, Ekambar C, Srinivasan S, Rawa A and Dipender P. Isolated esthesioneuroblastoma of sphenoid sinus. Elsevier Science 23:287-289. 2002
30. Siso S, Lorenzo V, Ferrer I, Villagrassa M, and Pumarola M. An anaplastic astrocytoma (optic chiasmatic-hypothalamic glioma) in a dog. Vet pathol 40:567-569. 2003.
31. Steinberg H and Galbreath E. J. Cerebellar medulloblastoma with multiple differentiation in a dog. Vet pathol 35:543-546. 1998.
32. Stoica G, KimH.-T, Hall D.G. and Coates JR. Morphology, immunohistochemistry, and genetic alterations in dog astrocytomas. Vet Pathol 41: 10-12. 2004.
33. Suresh C. Sharma, MS, C. Ekambar Eshwara Reddy, MBBS, Srinivasan S. Srinivasan, MS, DNB, Ajay Rawal, MD, and Dipender P. Singh, MD. Isolated Esthesioneuroblastoma of Sphenoid Sinus. Am J Otolaryngol 2002;23:287-289. Copyright 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

34. Takeuchi Y, Ohnishi Y, Matsunaga S, Nakayama H and Uetsuka K. Intracranial meningioma with polygonal granular cell appearance in a chihuahua. 113-8657, Japan 2008. *J. Vet. Med. Sci.* 70(5): 529–532. 2008.
35. Thomson, Kennerly E, Olby N, Mickelson JR, Hoffmann D, Dickinson P, Gibson G, Breen M. Microarray analysis of differentially expressed genes of primary tumors in the canine central nervous system, *Vet Pathol* 42:550–558. 2005.
36. Vernau K, Higgins R, Bollen A, Jimenez D, Anderson J, Koblin P, Andr A and Lecouteur A. Primary canine and feline nervous system tumors: Intraoperative diagnosis using the smear technique. *Vet Pathol* 38:47–57. 2001.
37. Vural A, Besalti O, Ilhan F, Ozak A and Haligur M. Ventricular ependymoma in a german sheherd dog. *The Veterinary Journal* 172:185-187. 2006.
38. Yamate J, Izawa T, Ogata K, Kobayashi O, Okajima R, Kuwamura M, Kotani T and Aoki M. Olfactory neuroblastoma in a horse. *Departments of Veterinary Pathology and Veterinary Surgery.* 599-8531, 2006.
39. Yoshiko M, Takehito M, Yoko S, Masumi S, Yoshiharu O. and Akinori S. Anaplastic Ependymoma in the Cervical Spinal Cord of a Maltese Dog. *Journal of veterinary medical science.* vol. 66, n°9, pp. 1155-1158, 2004.

CAPÍTULO III
**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL EN CANINOS EN EL LABORATORIO DE PATOLOGÍA
VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA ENTRE
LOS AÑOS 1977 A 2009**

Collazos MA, Botero L

Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. Departamento de Producción Animal. Laboratorio de Patología Veterinaria.

RESUMEN

Los tumores del Sistema Nervioso Central (S.N.C.) en perros han tenido un incremento en los últimos años, siendo notorio en el número de casos recibidos en el Laboratorio de Histopatología de la Universidad Nacional de Colombia. En este estudio se hizo un análisis retrospectivo de los tumores del SNC en caninos recibidos en el laboratorio en entre 1977 y 2009. Los resultados mostraron que de un total de 1716 neoplasias el 1.04% (18) afectaron al SNC, el 61.1% (11 casos) fueron primarias y 38.8% (7 casos) metastásicas; las razas más afectadas fueron el French Poodle y el Bóxer con un 27.7% y el labrador con un 11.1% y la edad promedio de presentación fue en perros mayores de 7 años con un 55.5% de presentación. Los tumores que se diagnosticaron con mayor frecuencia fueron el astrocitoma con un 34.4% y el oligodendroglioma con el 27.3%. Además se utilizaron por primera vez inmunomarcadores para la confirmación del diagnóstico, como PAFG, S-100, EMA, fosfatasa alcalina placentaria, y se concluyó que son una herramienta importante que debe usarse en el diagnóstico de rutina en estos tumores.

1 INTRODUCCIÓN

Hasta hace algunos años se creía que las neoplasias del SNC eran poco comunes en las especies domésticas. Sin embargo, reportes recientes muestran que los tumores cerebrales pueden tener una incidencia alta hasta del 3.0% (Snyder et al., 2006). También se reporta que el 28% de estos tumores son primarios del SNC y cerca del 65% son metastásicos (Snyder et al., 2008). La alta incidencia de estos tumores en algunas razas como el Bóxer, el Golden Retriever, el Doberman Pincher, el Scottish Terrier, ha hecho pensar que la raza es un factor predisponente importante para su presentación (Park, 2003). También se ha mostrado en algunos estudios que

la edad es un factor predisponente importante, y que su promedio de presentación son los 6 años aproximadamente (Brian et al., 1994, Meuten 2002). Se ha reportado que los tumores primarios más frecuentes son el meningioma, y los tumores gliales, otros tumores como meduloblastomas, neuroblastomas y ependimomas son menos frecuentes (Snyder et al., 2006). En los últimos años en el Laboratorio de Patología Veterinaria de la Universidad Nacional de Colombia se ha visto un aparente incremento en la casuística de tumores del SNC y es de nuestro interés conocer cuál ha sido la dinámica de presentación de estos tumores en el tiempo. El objetivo de este trabajo fue hacer un estudio retrospectivo de la casuística de tumores del SNC en caninos entre los años 1977 y 2009 y clasificarlos según el Comité Internacional Veterinario de Neuropatología (Brian et al., 1994; Meuten, 2002).

2 MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de los casos

El estudio contempló la casuística de caninos recibidos para necropsia e histopatología en el Laboratorio de Patología Veterinaria de la Universidad Nacional de Colombia entre los años 1977 y 2009. Se hizo una revisión de todas las historias de caninos para escoger los casos con diagnóstico final de tumor encefálico. Los casos escogidos se tabularon incluyendo número de caso, fecha de recepción, género, edad, historia clínica, procedencia, hallazgos macroscópicos, hallazgos microscópicos y diagnóstico final.

Evaluación de láminas y clasificación de los tumores.

Los casos escogidos y tabulados se revisaron histológicamente y se analizaron con base al siguiente método descriptivo. Brevemente, se hizo un reconocimiento histológico del órgano, arquitectura, distribución y el patrón de crecimiento neoplásico (expansivo, infiltrativo o ambos), se estableció la

organización arquitectónica de la neoplasia (p.e: grupos, papilas, cordones, patrones sólidos, etc.); descripción de las células: forma, citoplasma, tonalidad, tamaño, atipia, anaplasia, evidencia de células binucleadas y multinucleadas; descripción de los núcleos: forma, tamaño, tonalidad, número de nucléolos; distribución de la cromatina: figuras mitóticas en 10 campos al azar de 400x y figuras mitóticas aberrantes. Cuando existieron varias neoplasias del mismo tipo, se describieron de manera individual y luego se hizo un promedio de las características para la descripción final.

Las neoplasias se clasificaron teniendo en cuenta los criterios para la clasificación de neoplasias reportada por Brian y colaboradores (1994) y Meuten (2002). En primer lugar se clasificaron en dos grupos: 1- Tumores primarios del SNC. 2- Tumores metastásicos, en donde se tuvieron en cuenta tumores originados en órganos distantes al SNC. La clasificación para los tumores primarios del SNC se muestra en la tabla 1.

TABLA 1. Tumores primarios del SNC de mayor presentación en caninos. Marcadores inmunohistoquímicos más utilizados

TUMORES PRIMARIOS	
TUMORES GLIALES	MARCADOR
Astrocitoma	PAFG ^{Zymed®}
Oligodendroglioma	S-100 ^{Zymed®}
Gangliocitoma	NSE ^{DAKO}
Ganglioglioma	SYN,
Oligoastrocitoma	S-100 ^{Zymed} , PAFG ^{Zymed} ,
TUMORES DEL EPENDIMO Y PLEXO COROIDEO	
Papiloma	VIM
Carcinoma	VIM
TUMORES EMBRIONALES NEURONALES	
Meduloblastoma	SYN, NSE
Neuroblastoma	SYN
Neuroblastoma olfatorio (estesioblastoma)	S-100 ^{Zymed} , CK
TUMORES DE LAS MENINGES	
Meningioma	EMA ^{Biogenez}
OTROS TUMORES	
Tumor de célula granular	S-100 ^{Zymed} , VIM
OTROS ANTÍCUERPOS	
	PLAP

PAFG= proteína ácida fibrilar glial. S-100. NSE= enolasa específica de neuronas. SYN= sinaptofisina. CK= citoqueratina. VIM= vimentina. EMA= antígeno de membrana epitelial. PLAP= fosfatasa alcalina placentaria, (Ohgaki et al., 2007).

Inmunohistoquímica

Basados en la clasificación histológica de los tumores se hicieron pruebas de inmunoperoxidasa (IP) para confirmar el diagnóstico hecho en H.E. Los marcadores utilizados para cada uno de los tumores se muestran en la tabla 1. Se utilizó la técnica de anticuerpo secundario y polímeros, reportada por Yebra y colaboradores (2001) y modificada por el Laboratorio de Patología Interfacultades de la UN (2010). Todos los marcadores utilizados son monoclonales.

Estadística

Se realizó estadística descriptiva haciendo un análisis de frecuencias teniendo en cuenta como variables el año de presentación, la raza, el sexo, la edad y el tipo de tumor.

3 RESULTADOS

En este estudio se hizo un análisis retrospectivo de la casuística de los tumores del SNC en el Laboratorio de Patología Veterinaria entre los años 1977 y 2009 incluido. El análisis mostró que en general estos tumores han tenido una presentación baja. De un total de 1716 tumores se encontraron 18 tumores del SNC (1,04%), de los cuales 11 fueron tumores primarios (61,2% (0,64% del total de tumores)) y 7 metastásicos (38,8% (0,4% del total)). Se presentaron desde un tumor por año como en los años 1977, 1998, 2004, 2008 y 2009, (5,5%), dos en el año 2007 (11,1%), tres en los años 1996 y 2005 (16,6%) cada uno, hasta un máximo de 5 tumores en el año 2006 (27,7%) (Fig.1).

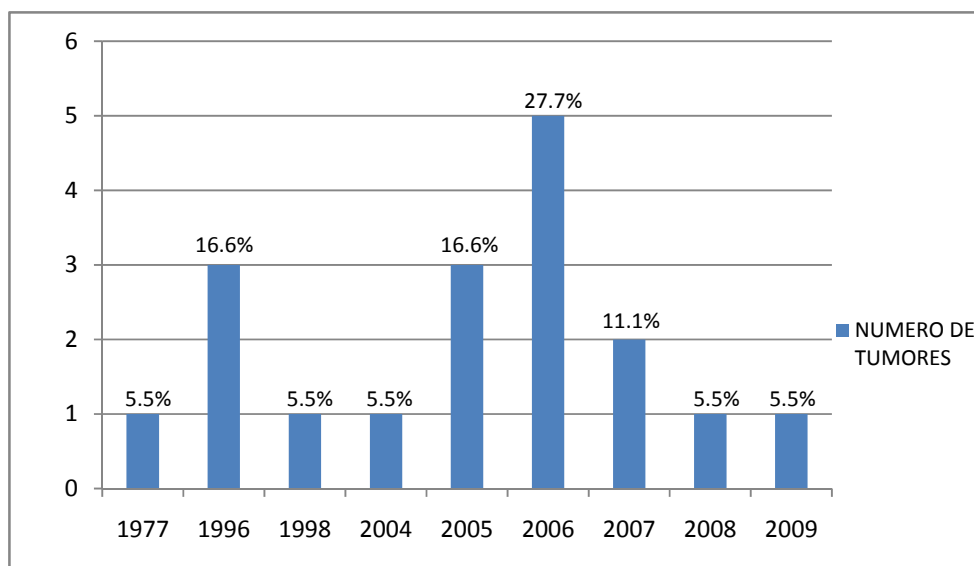


Figura 1. Número de tumores del SNC que se presentaron entre los años 1977-2009.

Cuando se analizó la presentación de tumores con relación a la raza se observó que el Bóxer y el French Poodle fueron las razas que presentaron con mayor frecuencia tumores del SNC, 27,7% (5/18), en segundo lugar el Labrador con el 11,1% (2/18) y finalmente otras razas como Schnauzer, Criollo, Chow Chow, Mastín Napolitano, Pastor Alemán y Pitbull que presentaron un tumor cada una (5,5%) (Fig. 2). Cuando se tuvieron en cuenta únicamente los tumores primarios del SNC se encontró que la raza French Poodle y la raza Bóxer continuaron con la mas alta frecuencia, cada una 36,4% (4/11) mientras que las razas Labrador, Mastin Napolitano y Pitbull tuvieron el 9,1% (1/11) (Fig.3).

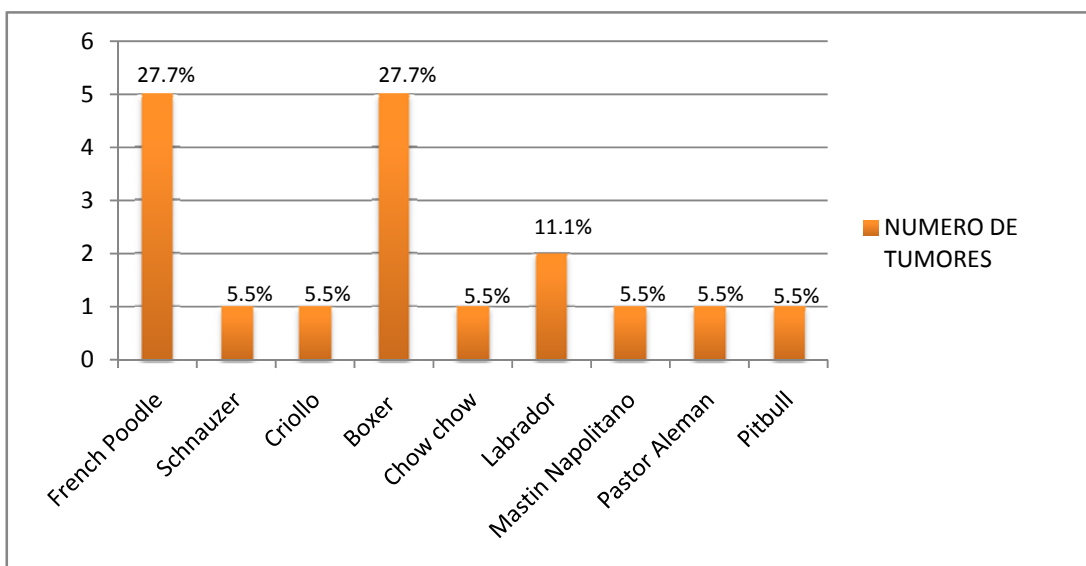


Figura 2. Presentación de tumores del SNC con relación a la raza.

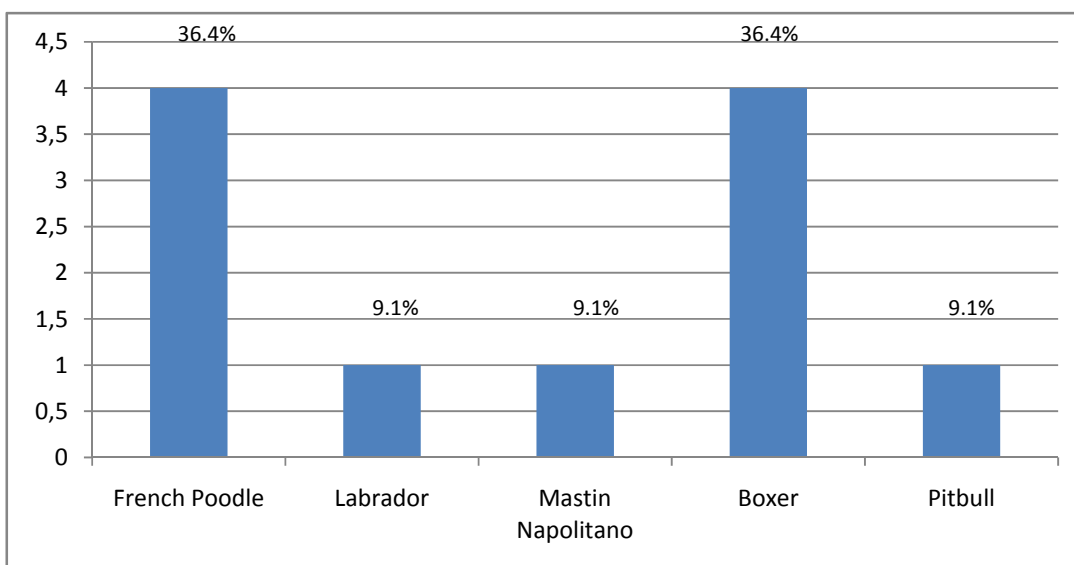


Figura 3. Presentación de tumores primarios de SNC con relación a la raza.

Con relación al sexo estos tumores se presentaron con mayor frecuencia en los machos con un 66,6% (12/18), en comparación con las hembras que tuvieron el 33,3% (6/18).

Cuando se analizó la presentación de neoplasias por edad, los caninos se agruparon en tres grupos: 1) menores de un año, 2) entre uno y siete años y

3) mayores de siete años. Este análisis mostró que los animales mayores de siete años presentaron el mayor porcentaje tumores, 55,5%, (10/18), seguido de los caninos entre 1 y 7 años, 39%, (7/18) y finalmente un solo tumor en los caninos menores de un año de edad (5,5%) (Fig 4.). En cuanto al análisis de la presentación de tumores primarios del SNC, la tendencia se mantuvo y fueron los caninos mayores de 7 años con el 63,6% (7/11) los que tuvieron la mayor frecuencia, seguidos de los caninos de 1-7 años que presentaron el 27,2% (3/11) y finalmente los menores de un año con el 9% (1/11) (Fig.5).

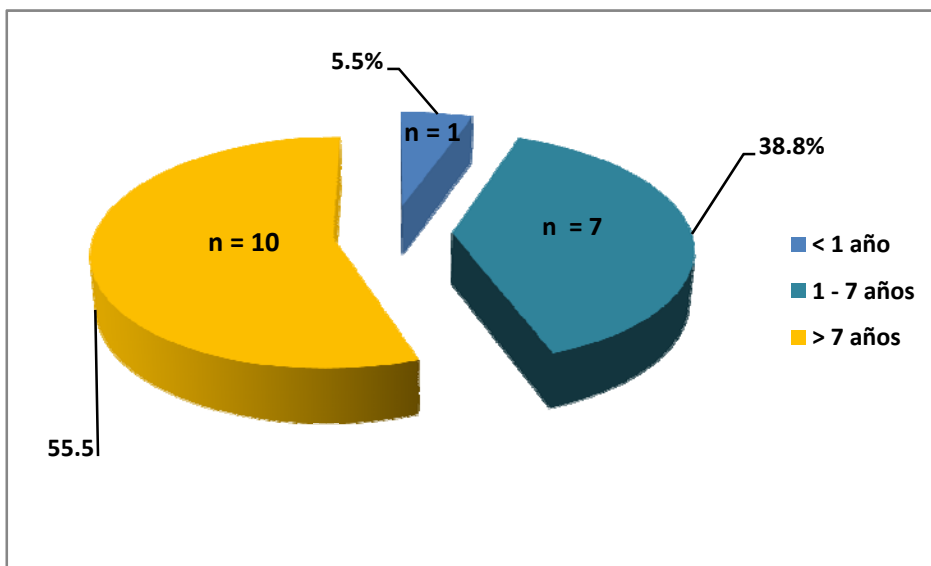


Figura 4. Presentación de tumores del SNC con relación a la edad.

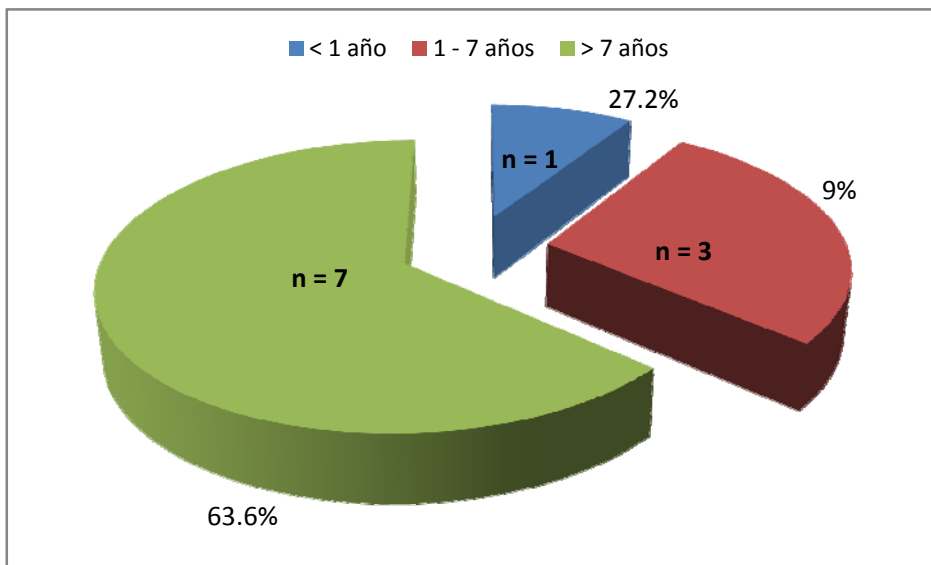


Figura 5. Presentación de tumores primarios de SNC con relación a la edad.

3.1. Clasificación morfológica

Para la clasificación morfológica de los tumores, estos se agruparon inicialmente en primarios y metastásicos, de los cuales 11 casos (61,1%) pertenecieron al primer grupo y 7 (38,8%) al segundo.

Posteriormente se hizo una clasificación de los tumores primarios como lo reporta Brian y colaboradores, 1994 y Meuten, 2002. Como se explicó anteriormente. Esta clasificación y subclasificación se presentan en la tabla

2. Los principales tumores encontrados se describen a continuación.

Tabla 2. Clasificación y subclasificación de tumores primarios del SNC presentados entre los años 1977 y 2009.

TUMORES PRIMARIOS		
TUMORES GLIALES		Subclasificación
Astrocitoma	4 (36,4%)	
-Astrocitoma difuso fibrilar		2
-Glioblastoma multiforme		2
Oligodendroglioma	3 (27,3%)	
Gliocitoma	0	
Ganglioglioma	0	
Neuroblastoma olfatorio (estesioneuroblastoma)	1 (9,1%)	
GLIOMAS MIXTOS		
Oligoastrocitoma	0	
TUMORES DEL EPENDIMO Y PLEXO COROIDEO		
Papiloma	0	
Carcinoma	0	
TUMORES EMBRIONALES NEURONALES		
Meduloblastoma	0	
Neuroblastoma	0	
TUMORES DE LAS MENINGES		
Meningioma	3 (27,3%)	
-Mixto		1
-Angioblástico		1
-Papilar		1
OTROS TUMORES		
Tumor de célula granular	0	
TOTAL	11	

3.1.1 Tumores gliales:

3.1.1.1 Astrocitoma.

Se presentaron cuatro astrocitomas (36,4%), uno en el año 2004 uno en el 2007 y dos en el año 2006, involucrando las razas Bóxer, Labrador, Pitbull y French Poodle. Los cuatro caninos que padecieron esta neoplasia fueron machos, uno pertenecía al grupo de 1 – 7 años y tres al grupo de mayores de 7 años. En todos los casos se reportó sintomatología clínica variada y en ninguno hubo detalles de los signos clínicos que presentaban. Macroscópicamente se encontraron en diferente ubicación en cada uno de

los casos, uno en el bulbo olfatorio, otro de los casos se reporta como un área de hemorragia en región temporal del lóbulo derecho, y dos en la base del encéfalo.

Microscópicamente pudieron identificarse dos variantes. Dos astrocitomas difusos fibrilares y dos glioblastomas multiformes. El astrocitoma difuso fibrilar se caracterizó por una población uniforme de células que presentaban forma alargada y ocasionalmente poligonal. Había moderado a severo pleomorfismo celular, los núcleos presentaban severa atipia algunos con núcleos grandes e irregulares (Fig 6). El glioblastoma multiforme presentó un alto pleomorfismo celular con células desde estrelladas a fusiformes que se organizaban de manera radiada a partir de vasos sanguíneos, tenía abundante proliferación microvascular en algunos focos y en otros mostraba un patrón de pseudoempalizada y se evidenciaban múltiples focos de necrosis. Se observó severa atipia nuclear y abundantes figuras mitóticas, también algunas células multinucleadas. (Fig 7).

3.1.1.2 Oligodendroglioma.

Se diagnosticaron tres oligodendrogliomas (27,3%) en los años 1977, 2005 y 2006 en las razas French Poodle, Bóxer y un Mastín Napolitano, todos machos. El French Poodle se encontró en el grupo de edades menores de un año (dos meses), el Mastín Napolitano en el grupo de uno a siete años (seis años), y el Bóxer estuvo en el grupo de edades mayores de siete años (12 años).

La sintomatología clínica reportada fue variada, sin ningún signo específico en los tres casos. Macroscópicamente se encontraron en el hemisferio izquierdo la región temporal, involucrando también la base del cerebro, en el cerebelo involucrando los pedúnculos y la sustancia blanca. En el último caso se reportaron únicamente cambios vasculares en meninges.

Microscópicamente se observó una proliferación neoplásica de alta densidad celular, cuyas células se organizaban en cordones de manera difusa sobre un pobre estroma, formando densas capas uniformes de células y cordones o racimos celulares con proliferación prominente microvascular; células de poco citoplasma, cromatina difusa hacia la periferia (Fig. 8).

3.1.2 Tumores Neuronales

3.1.2.1 Neuroblastoma olfatorio (Estesioneuroblastoma).

Se presentó un estesioneuroblastoma en el año de 2006 en una hembra de la raza Pitbull de 4 años de edad. Como historia clínica se reportó aparición súbita de convulsiones, opistótono histórico (tres meses), desarrollo de ceguera de origen central e hiperestesia moderada. Macroscópicamente se encontró un material color blanquecino en la base del cerebro, no se registró el tamaño de la lesión. Microscópicamente el tumor era altamente celular, de población celular uniforme, separada por islas de estroma fibrovascular que en algunas áreas presentaba ramificaciones. Las células eran cuboideas a cilíndricas y formabanseudorosetas, algunas veces perivasculares y otras peritrabeculares, en algunas áreas estas se veían en forma de empalizada. Los núcleos eran basofílicos y presentaban leve anisocariosis.

3.1.3 Tumores de las meninges y los vasos sanguíneos

3.1.3.1 Meningioma:

Se presentaron tres meningiomas en los años 2005, 2006 y 2009. Dos casos se presentaron en la raza Bóxer y otro en la raza French Poodle. Hubo dos

hembras y un macho. Todos los animales estuvieron en el grupo de caninos mayores de siete años. Macroscópicamente en uno de los casos el tumor se encontró en los lóbulos frontales del cerebro muy bien delimitado con presencia de material blanquecino en su interior, en otro se reportó una masa 2.5cm de diámetro que comprimía el cerebro y el hueso occipital; en el último se describió una masa de forma irregular, de consistencia blanda de 3 cms de diámetro en la superficie ventral del tronco encefálico y que se adhería fuertemente a la bóveda craneana, también se describió dilatación del tercer ventrículo con moderado aumento del líquido cefalorraquídeo.

Microscópicamente: se identificaron tres variantes. El meningioma diagnosticado en el año 2005 correspondió a uno de tipo papilar, el cual presentaba severa densidad celular y un crecimiento papiliforme dominante. Las células eran redondas, uniformes en tamaño y forma, de citoplasma levemente eosinofílico y formabanseudorosetas de ubicación perivascular. Los núcleos eran hiper cromáticos con nucléolos evidentes (Fig 9). El tumor del año 2006 se diagnóstico como un meningioma angioblástico, caracterizado por un crecimiento infiltrativo con algunos focos aislados de aspecto papilar y evidencia de abundantes vasos sanguíneos prominentes y dilatados. Se organizaba de manera radiada alrededor de los vasos sanguíneos. Las células tenían moderado pleomorfismo, algunas fusiformes, otras redondeadas y ovoides, el citoplasma era de tamaño variable. Tenía severa anisocitosis y presencia de células multinucleadas, con moderado a severo pleomorfismo nuclear, algunos núcleos hendidos, plegados con inclusiones citoplasmáticas; con uno y más nucléolos, membrana nuclear prominente.

Una tercera variante se diagnóstico en el año 2009, se clasificó como mixto debido a que tenía morfología de un meningioma meningotelial sincitial y fibroblástico. Estaba caracterizado en algunas áreas por un crecimiento a partir de las meninges hacia el exterior, las células se organizaban de forma

densa, en algunos focos en capas, en otros en paquetes pequeños separados por delgados tabiques de tejido conectivo, con pleomorfismo celular y anisocitosis moderados, las células eran redondas, ovoides y fusiformes con citoplasma eosinofílico en algunas, en otras tenuemente basofílico, de límites celulares difíciles de distinguir. Los núcleos eran redondos, ovoides y fusiformes, tenuemente basofílicos, nucléolos evidentes con cromatina de distribución de forma laxa (Fig.10).

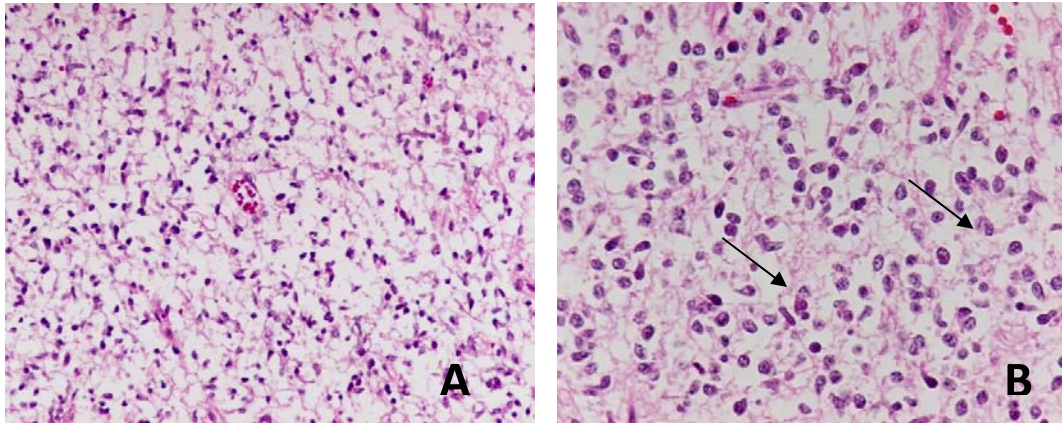


Figura 6. Astrocitoma fibrilar. A. Obsérvese la población uniforme de células. Coloración de H.E. 200X aprox. B. Detalle de la anterior. Nótese las células de núcleo alargado, poligonales y algunos grandes (flechas). Coloración de H.E. 400X aprox.

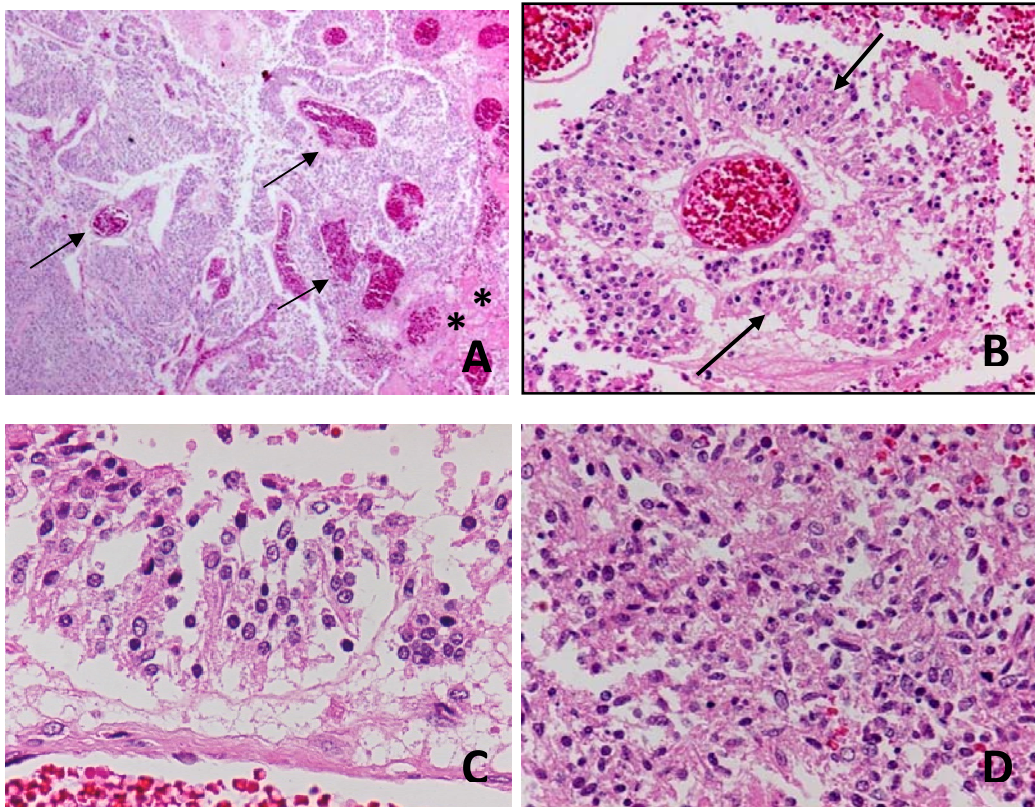


Figura 7. Glioblastoma multiforme . Coloración de H:E. A. obsérvese la abundante proliferación microvascular (flechas) y focos de necrosis (asteriscos). 40X aprox. B. Nótese la organización celular en seudo empalizada alrededor de los vasos (flechas). 200X aprox. C. Detalle de la anterior. 400X aprox. D. Observe la atipia celular y nuclear. 400X aprox.

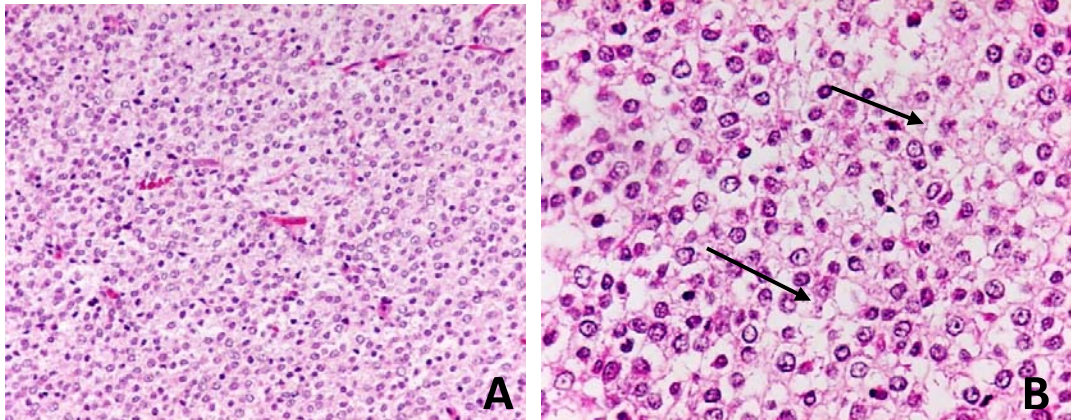


Figura 8. Oligodendroglioma . Coloración de H.E. **A.** Observe el escaso estroma y la organización de las células en cordones. 200X aprox. **B.** Note la típica organización en colmena de abeja, con vacuolización de los citoplasmas. 400 X aprox (flechas).

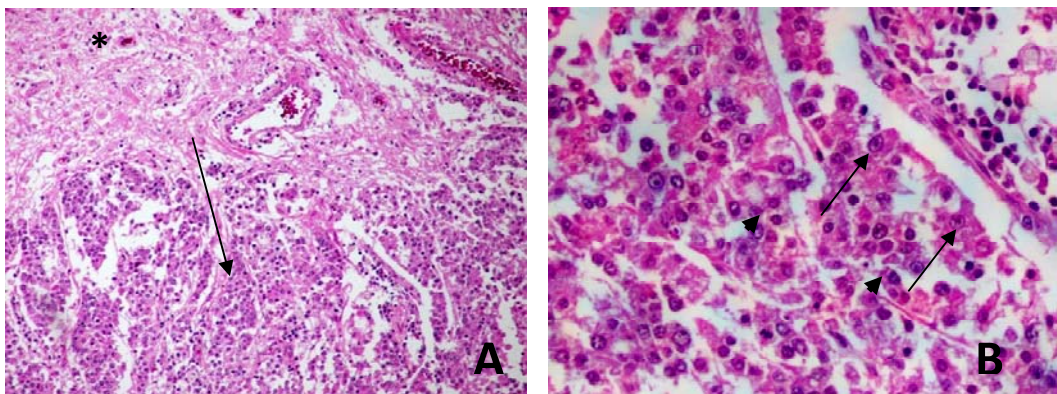


Figura 9. Meningioma papilar. Coloración de H.E. **A.** Se nota la severa densidad celular y un crecimiento papiliforme (flechas) que relacionada con un estroma conectivo (*). **200X aprox** **B.** Observe las células redondas, uniformes en tamaño y forma, de citoplasma levemente eosinofílico (cabezas de flecha) y los nucléolos evidentes (flechas). 400 X aprox.

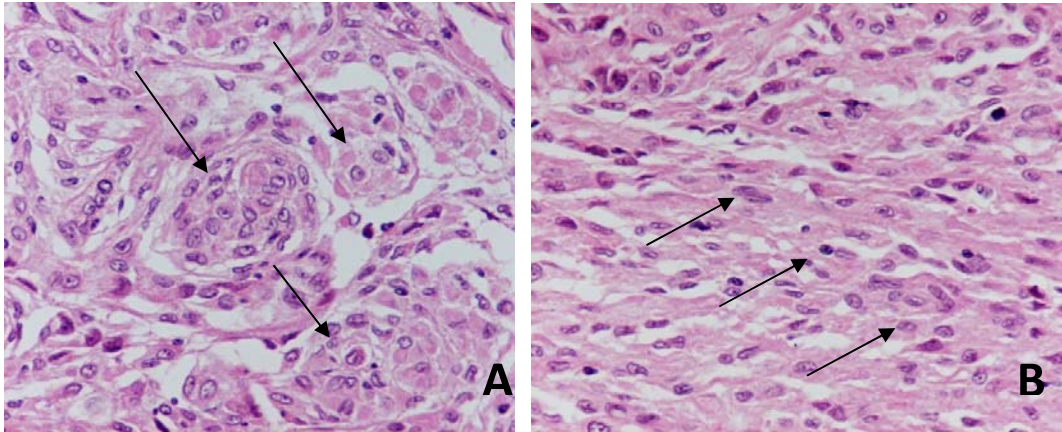


Figura 10. Meningioma mixto. Coloración de H.E. **A Meningotelial sicial.** Observe los agregados celulares en forma de lóbulos de diferentes tamaños donde las células tienden a organizarse en espiral (flechas) 200X aprox **B.Fibroblástico** 400 X aprox (flechas). Observe la proliferación de células fusiformes con núcleos elongados (flechas), formando paquetes celulares entre los cuales hay cantidad variable de fibras de colágeno denso.

3.2 Inmunohistoquímica.

Por la técnica de H.E. se diagnosticaron cuatro tipos de tumores primarios del SNC: astrocitoma, oligodendroglioma, meningioma, estecioneuroblastoma. La prueba inmunohistoquímica se efectuó a un caso de cada clasificación. Se utilizaron los siguientes marcadores: proteína fibrilar glial (PAFG), (S-100), antígeno de membrana epitelial (EMA) y fosfatasa alcalina placentaria (PLAP). Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 3 Marcadores inmunohistoquímicos

Clasificación	Subclasificación	MARCADORES			
		PAFG	S-100	EMA	PLAP
Astrocitoma	Glioblastoma multiforme	+			
Astrocitoma	Glioblastoma multiforme	-			
Astrocitoma	Fibrilar	+/-			
Astrocitoma	Fibrilar	-			-
Oligodendrioglioma			-		
Meningioma	Papilar			-	

Se utilizó el marcador PAFG para los tumores clasificados como astrocitoma. Los dos tumores clasificados como glioblastoma multiforme dieron reacción diferente. Uno de ellos fue positivo a la marcación (Fig 11) y otro negativo (Fig.12). Con los astrocitomas fibrilares también se obtuvo marcación variada, uno de ellos tuvo marcación parcial, algunas de las células tomaron la marcación y se observaron prolongaciones evidentes con inmunomarcación, otras células fueron negativas, tenían morfología redondeada y no presentaban prolongaciones celulares evidentes (Fig. 13).

Este tumor se reclasificó como oligoastrocitoma. El otro astrocitoma fibrilar fue negativo para PAFG (Figs. 14 A y B). Al reexaminar nuevamente la morfología en H.E. se determinó que posiblemente no se trataba de astrocitoma sino de un tumor neuroendocrino, por esto se realizó un segundo inmunomarcador (PLAP). En esta tinción, únicamente algunas células tomaron el marcador tenuemente a nivel citoplasmático y no en la membrana celular, como este es un marcador de membrana, por ello se decidió tomar esta coloración como negativa (Figs. 14 C y D).

Para el oligodendroglioma se utilizó el marcador S-100, el cual fue negativo (Fig. 15). Para confirmar el meningioma se hizo el inmunomarcador EMA, este marcador fue negativo (Fig 16). No fue posible hacer inmunomarcación para el estrofioblastoma debido a que se agotó el tejido en el bloque de parafina.

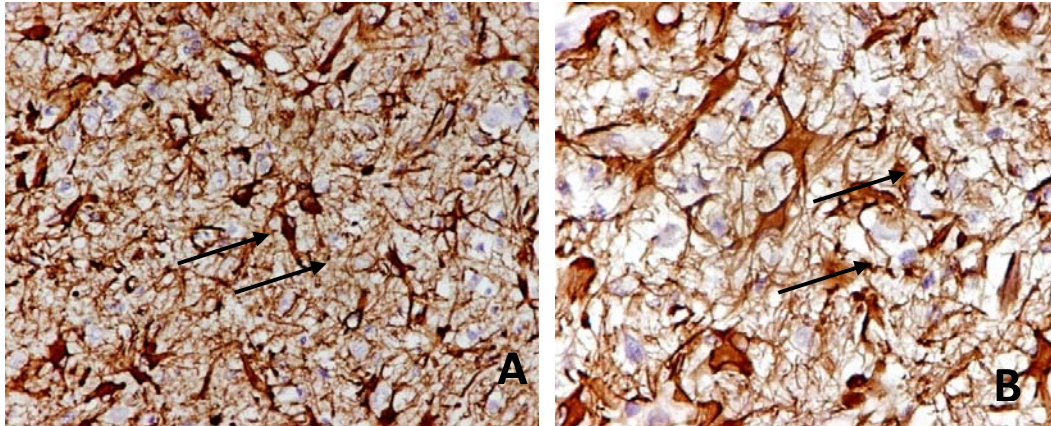


Figura 11. Glioblastoma multiforme con marcación positiva. Inmunohistoquímica , marcador PAFG. **A.** 200X aprox. **B.** 400X aprox. En los dos aumentos observe la marcación positiva de astrocitos(flechas), se observan muy bien las prolongaciones.

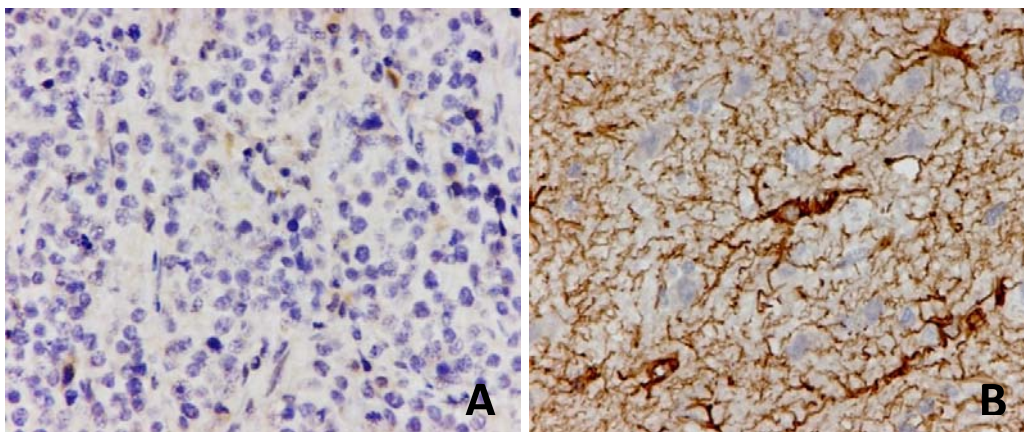


Figura 12. Glioblastoma multiforme con marcación negativa. Inmunohistoquímica , marcador PAFG. **A.** No se evidencia marcación en las células. 400X aprox. **B.** Control positivo en el tejido cerebral en el mismo caso 400X aprox.

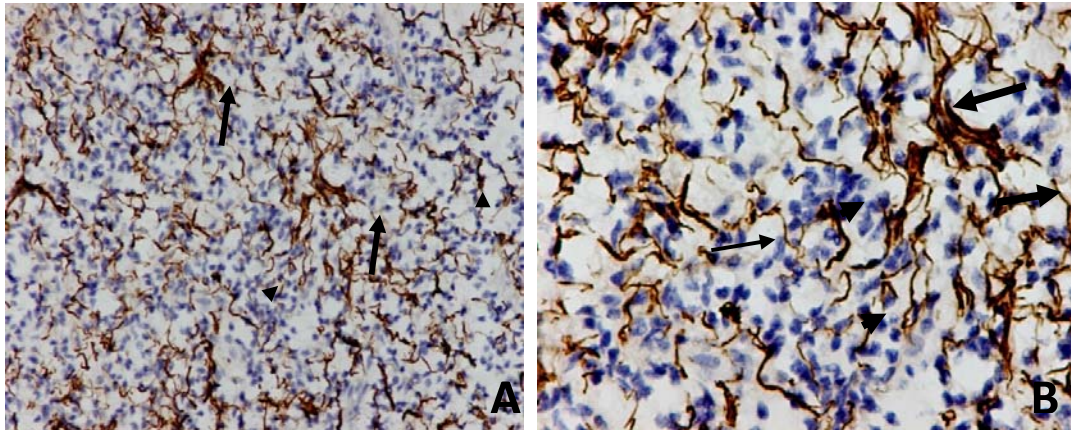


Figura 13. Astrocitoma fibrilar. Inmunohistoquímica , marcador PAFG. **Caso de marcación parcial.** A. 200X aprox. B.. 400X aprox. En A y B se evidencia claramente una marcación positiva de astrocitos (flechas) y otras células redondeadas de núcleo azul negativas a la marcación (cabezas de flecha).

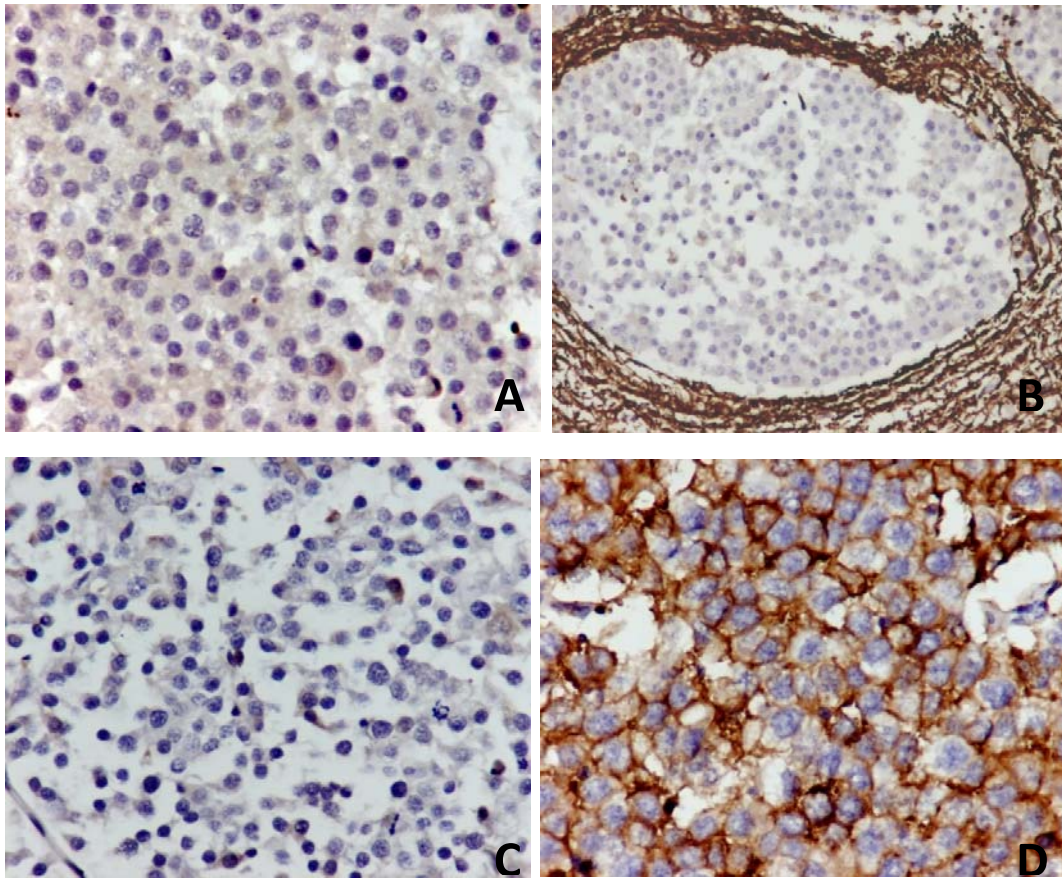


Figura 14. Astrocitoma fibrilar. Inmunohistoquímica. Caso de marcación negativa. A y B marcador PAFG. C y D marcador PLAP. A. Note la no marcación celular. B. Observe la marcación positiva del tejido cerebral alrededor de las células neoplásicas. C. Note la no marcación para PLAP en la membrana celular, y una muy tenue marcación en el citoplasma de las células. 400X aprox. B. Control positivo PLAP. Observe la clara marcación en la membrana celular.400X aprox. C.

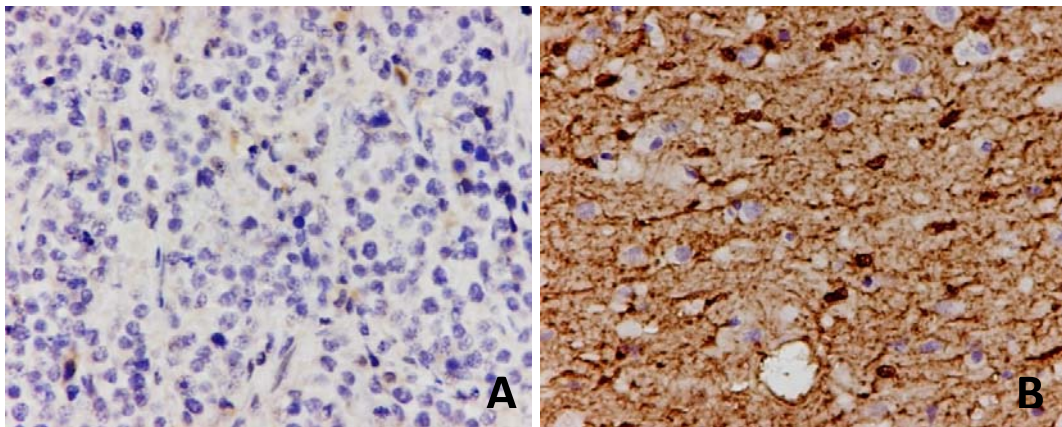


Figura 15. Oligodendroglioma. Inmunohistoquímica , marcador S-100. **A.** No marcación en las células neoplásicas. 400X aprox. **B.** Control positivo en tejido encefálico del mismo caso. 400X aprox.

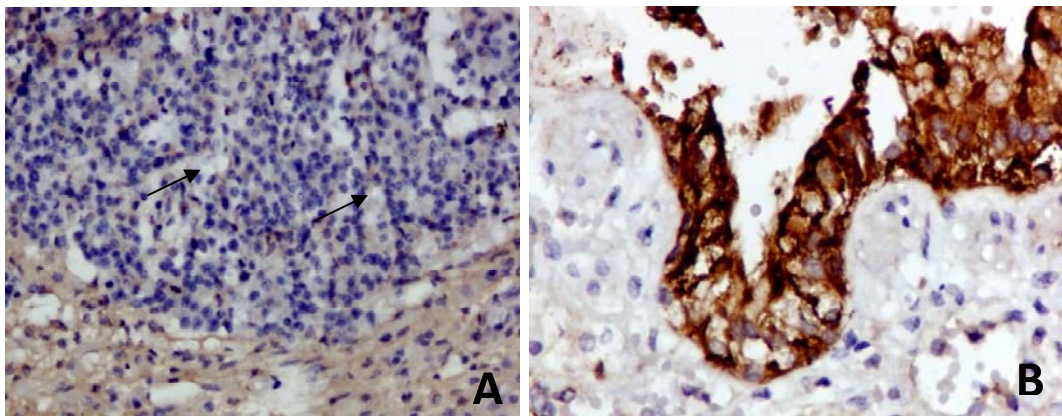


Figura 16. Meningioma. Inmunohistoquímica, marcador EMA. **A.** No marcación en las células neoplásicas (flechas) 200X aprox. **B.** Control positivo. 400 X aprox.

4 DISCUSIÓN

En este estudio se hizo una revisión retrospectiva de los tumores del SNC entre los años 1977 y 2009 (32 años). Los resultados mostraron que durante este período llegaron al laboratorio 1716 tumores que afectaron los diferentes órganos y/o tejidos y que el 1,04% (18/1716) eran tumores del SNC. Estos resultados muestran que la incidencia de estos tumores es alta en este estudio en comparación con otros autores que demostraron incidencias más bajas. Moore y colaboradores (1996), reportaron una incidencia de neoplasias intracraneales en caninos de 0.014%. Sin embargo, es posible que esta incidencia sea en realidad más alta. En Colombia el diagnóstico clínico de tumores del SNC presenta muchas dificultades, los métodos diagnósticos más específicos como tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) no están disponibles para su uso en medicina veterinaria y por ello la mayoría de los diagnósticos, si no todos, se hace en exámenes post mortem, por lo tanto muchos de los casos son simplemente no diagnosticados. El acceso a métodos diagnósticos más sofisticados seguramente incrementaría el diagnóstico de estas patologías. Estos resultados estarían de acuerdo con reportes recientes que demuestran que la incidencia de estos tumores puede llegar incluso al 3% (Snyder et al., 2006).

Tobias y Preston (2004), en un estudio en niños, mostraron la influencia de la exposición a ciertos factores ambientales en el desarrollo de tumores del SNC. Algunos de los agentes estudiados fueron la radiación ionizante, los compuestos de óxido nítrico, algunos pesticidas, el humo del tabaco, las frecuencias electromagnéticas y medicamentos. Ellos enfocaron su estudio en la exposición perinatal de los niños a estos agentes y encontraron evidencia que indicaba un papel importante de estos agentes en el desarrollo de tumores del SNC. Las mascotas conviven en estrecha cercanía con el humano y es posible que todos estos factores y aún otros estén también

involucrados en el desarrollo de neoplasias del SNC en caninos y en su aparente incremento a través de los años.

También se pudo verificar que los tumores primarios se presentan con mayor frecuencia que los metastásicos, de los 18 tumores del SNC, 11 fueron tumores primarios (61,2%) y 7 metastásicos (38,8%). Este resultado está de acuerdo con lo reportado por Moore y colaboradores (1996) quienes demostraron la mayor presentación de neoplasias primarias en el SNC con relación a las metastásicas. En otro estudio, utilizando resonancia magnética e histopatología, se determinó que de 27 pacientes examinados, el 70% tuvieron neoplasias primarias (19/27) y el 30 % (8/27) metastásicas. Es posible que la barrera hematoencefálica y en conjunto sus capilares no fenestrados funcionen como una estructura de defensa que dificulte la llegada de células neoplásicas al encéfalo, y por tanto las metástasis cerebrales de otros tumores no sean tan frecuentes.

Al analizar la presentación de neoplasias del SNC en el tiempo pudo verse que el comportamiento fue muy variable, presentándose un tumor en el año 1977, hasta un máximo de cinco tumores en el año 2005, descendiendo a un tumor en los años 2008 y 2009. No es posible explicar el incremento en la casuística en los años 2005 y 2006 y su descenso en los años 2008 y 2009.

Se ha reportado que las razas braquicefálicas tienen una mayor predisposición a presentar tumores del SNC, especialmente astrocitomas, oligodendrogliomas, glioblastomas y tumores pituitarios (Moore et al 1996, Snyder et al 2006). En este estudio las razas de mayor presentación fueron el French Poodle, el Bóxer, y en menor proporción, el Labrador, Pit Bull y Mastín Napolitano. Sin embargo, el número de tumores presentado para cada raza (máximo 4 tumores) es muy pequeño para establecer una

predisposición por raza confiable. La aparente predisposición por raza también podría deberse a una predilección por ciertas razas en el país.

Nuestros resultados del análisis de la edad con relación a la presentación de tumores, mostraron que los caninos mayores de 7 años tuvieron la mayor frecuencia de tumores, tanto en el análisis de tumores en general, 5,5% (10/18), como cuando se tuvieron en cuenta únicamente los tumores primarios, 63.6% (7/11 casos). Estos resultados son similares a lo reportado por muchos autores que sostienen que los tumores de SNC en perros se presentan con mayor incidencia en animales mayores de 5 años, con una edad media de 9 años (Moore et al 1996, Snyder y colaboradores (2006 y 2008) mostraron un rango de edad de 9.4 +- 3.4 años, y Rodney y colaboradores (1998) vieron que en una población de 95 caninos con tumores en SNC la edad promedio de presentación de dichas neoplasias fue de 9 años con un rango de edad entre los 4 y los 13 años.

Con relación a la clasificación histológica de los tumores, únicamente se tuvieron en cuenta los tumores primarios del SNC. Nuestros análisis revelaron que los tumores más comunes fueron el astrocitoma, 36,4% (4/11), seguido de oligodendroglioma, 27,3%(3/11), el meningioma, 27,3% (3/11) y finalmente el estesioneuoblastoma, 9,09 % (1/11) (Tab.2). En este tema hay alguna controversia, la mayoría de los reportes muestran que el meningioma es el tumor más común en caninos y sólo algunos reportan al astrocitoma como el más importante. Rodney y col. (1998) en un estudio en tumores encefálicos en 95 caninos, demostraron que el 59% fueron meningiomas, el 9% astrocitomas, el 5% oligodendrogliomas, 9% tumores del plexo coroideo, 5% tumores pituitarios y 2% no clasificados. Lipsitz y col. (2001) comentaron que en contraste con la alta incidencia de presentación de astrocitomas en humanos (50-60 %), en caninos los astrocitomas se presentan alrededor del 10%. Vernau y col. (2001) en un estudio sobre presentación de tumores del SNC en el Hospital Veterinario de la

Universidad de Davis, California concluyeron que el 55% (44/80) eran meningiomas, el 10% (8/80) astrocitomas, el 6,2% (5/80) oligodendrogliomas y 2% (2/80) para oligoastrocitomas y ependimomas. Snyder y colaboradores (2006) en un estudio en el Hospital Veterinario de la Universidad de Pensilvania también reconocieron que los tumores más comunes eran los meningiomas 45% (78/173), seguidos de los astrocitomas con el 17% (29/173) y los oligodendrogliomas con el 14% (25/173). Por otra parte, Stoica y colaboradores (2004), al igual que Moore y col. (1996), aseguran que el astrocitoma es el tumor más frecuente aunque no reportan datos específicos. Nuestro trabajo pudo determinar que los tumores más frecuentes fueron astrocitoma, oligodendroglioma y meningioma, sin embargo, el escaso número de casos en comparación con los estudios reportados no permite una conclusión certera.

Otro aspecto importante para el diagnóstico y clasificación de los tumores encefálicos, es la ubicación anatómica de las masas, tal como lo reportan Snyder y col, quienes vieron que la mayoría de tumores primarios de SNC estaban localizados en el telencéfalo y dentro de esta región específicamente en el área olfatoria, no obstante, Rodney y col encontraron un 59% de tumores primarios estaban en el área supratentorial, con el 44% en el lóbulo frotal, 10% en el olfatorio y 10% en el lóbulo parietal. En este estudio pudimos notar que la descripción macroscópica y la ubicación específica de las masas era muy deficiente y no permitió que fuera una ayuda para el diagnóstico. Esta deficiencia debe ser corregida en los protocolos de necropsia del Laboratorio.

La coloración de rutina usada en el laboratorio, hematoxilina eosina (H.E.) ha demostrado utilidad en el diagnóstico de muchas patologías tumorales, sin embargo, en algunos casos especialmente en tumores, la morfología puede ser indefinida y dificultar un diagnóstico preciso. En medicina humana se utilizan rutinariamente marcadores inmunológicos para el diagnóstico preciso

(Dabbs, 2006). Tomando en cuenta la experiencia en medicina humana, se utilizaron en este trabajo algunos marcadores inmunológicos para la confirmación de los tumores SNC, ya clasificados morfológicamente con la coloración de H.E. Nuestros resultados son interesantes, algunos de los marcadores tuvieron una marcación positiva clara y otros fueron negativos. Los tumores clasificados en HE como astrocitomas (con todas sus variedades), se inmunomarcaron con PAFG y obtuvimos resultados diversos. De los cuatro astrocitomas (dos glioblastomas multiformes y dos astrocitomas fibrilares) únicamente uno (un glioblastoma multiforme) dio una marcación positiva clara (Fig. 11), otro dio una marcación parcial (Fig.13) (astrocitoma fibrilar), mostrando unas células no marcadas redondas. Al examinar nuevamente la morfología de este tumor en la coloración de H.E, se observó una proliferación de dos líneas celulares, y de acuerdo a la marcación se decidió reclasificarlo como un glioma mixto (oligoastrocitoma) (Dabbs, 2006). Los otros dos astrocitomas (un glioblastoma (Fig.12) y un astrocitoma fibroso (Fig. 14)) dieron coloración negativa. Esta no marcación podría tener varias explicaciones. Aunque la PAFG es el inmunomarcador más importante para diferenciar astrocitomas, se ha reportado que astrocitomas muy indiferenciados pueden ser negativos al marcador (Meuten, 2002), este podría ser el caso del glioblastoma multiforme negativo (Fig 12), el cual se reexaminó histológicamente después de la inmunomarcación y se decidió confirmar su clasificación aunque el marcador fuera negativo (Brian et al., 1994; Meuten et al., 2002; Dabbs, 2006). También puede suceder que originalmente el tumor esté mal clasificado, como puede ser el caso del astrocitoma fibrilar negativo (Fig. 14), el cual al ser reexaminarlo se determinó que posiblemente no se trataba de un astrocitoma sino de un tumor neuroendocrino, por ello se decidió realizar un segundo inmunomarcador (PLAP), en cual también se obtuvo marcación negativa (Dabbs, 2006).

Se hizo inmunomarcación con el marcador S-100 reportado para oligodendroglioma, sin embargo, el resultado fue negativo. Este resultado no es sorprendente para este tumor ya que no hay un marcador específico para esta neoplasia, y que una buena proporción de estos tumores pueden ser negativos a la marcación como lo reportan Meuten (2002) y Dabbs (2006).

El meningioma papilar no tuvo marcación cuando se usó el inmunomarcador EMA, al reexaminar la morfología en H.E. se confirmó que era un meningioma papilar, y se propone que puede ser indiferenciado.

Muchos factores pueden influir en la pérdida de antígenos durante la fijación y el procesamiento histológico. El tipo de fijador, el pH y el tiempo de fijación que no debe ser mayor a 24 horas (Klosen et al., 1993). En nuestro estudio todos los tumores se fijaron en formol tamponado al 3,7%, pero el tiempo de fijación siempre fue mayor a 3 días, lo que podría estar afectando la antigenicidad; pues como lo reportan Kiclováj y colaboradores (2004), quienes aseguran que la fijación desempeña un papel cardinal en la conservación de la estructura del antígeno y epítopes. Ellos mencionan que el fijador ideal debe prevenir la pérdida o el daño de los componentes del tejido durante el proceso subsecuente del tejido. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, es necesario preservar los puntos de enlace del anticuerpo (epítopes), su accesibilidad y su capacidad de atar los anticuerpos. El fijador puede enmascarar epítopes y causar pérdida de su inmunoreactividad. La calidad de la inmunomarcación también es dependiente de la autólisis de los tejidos, ya sea por demora en la inmersión en el fijador o por la fijación de tejido en tamaños inadecuados. La autólisis también es un factor a tener en cuenta en el procesamiento de las muestras para inmunomarcadores como lo demuestra Kyclová y colaboradores (2004), en donde vieron que por procesos autolíticos de los tejidos procesados, se alteró la inmunoreactividad de los anticuerpos y epítopes específicos para cada uno de los tejidos dando resultados negativos para las pruebas.

Aunque se reporta que el pH también es un factor importante para los resultados óptimos de la inmunomarcación, Klosen (1993) y Kiclová y col (2004), mostraron que no había diferencias en la inmunoreactividad del material fijado con formaldehído buferado y no buferado. Contrariamente otros autores sí ha mostrado el efecto del pH (*Klosen et al, 1993*).

También hay que tener en cuenta que los inmunomarcadores usados en este trabajo están hechos contra antígenos humanos y no caninos. Aunque se ha comprobado su eficacia en la marcación de muchos tumores en medicina veterinaria. Montolius y colaboradores (2006) y Vandeveldel (1985) utilizaron inmunomarcadores humanos para reclasificar y diagnosticar tumores de SNC en caninos con resultados positivos, sin embargo reportaron algunos casos negativos y explicar que podría deberse a que se trata de tumores altamente anaplásicos o a que algunos tumores podrían requerir marcadores específicos de especie. Todos estos interrogantes requerirían un estudio inmunohistoquímico más completo que incluya más marcadores y todos los tumores incluidos en este trabajo.

En resumen, este es el primer trabajo retrospectivo de tumores encefálicos en caninos, incluyendo su clasificación histológica y es el primer intento de confirmación con la ayuda de marcadores inmunohistoquímicos. Este estudio encontró que los tumores encefálicos primarios son más frecuentes que los metastásicos, y que el astrocitoma, meningioma y oligodendroglioma son los que se presentaron con mayor frecuencia. Sin duda el uso de marcadores inmunohistoquímicos podrá mejorar la clasificación de los tumores y proponemos que deben ser utilizados de rutina en la casuística.

5 CONCLUSIONES

- El desarrollo del presente trabajo permitió conocer el número de neoplasias de SNC que llegaron al Laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia en el periodo comprendido entre los años 1977 y 2009, se debe resaltar que aunque hay pocos datos clínicos y el número de casos fue bajo en este periodo de estudio, los resultados del trabajo son de gran valor ya que la casuística de este Laboratorio es una de las mayores del país, y este es el primer trabajo que aborda el tema.
- Las neoplasias primarias de SNC son mas frecuentes que las secundarias o metastásicas en la casuística de la Universidad Nacional de Colombia, que resultó ser un reflejo de lo hallado en el ámbito internacional.
- Las tres neoplasias de SNC mas frecuentes fueron el astrocitoma, el oligodendroglioma y el meningioma. Estas neoplasias afectan con mayor frecuencia caninos mayores de 7 años de edad con una edad promedio entre 4 y 13 años.
- La inmunomarcación es una herramienta útil para el diagnóstico de estos tumores, aunque no resultó positiva en todos los casos, puede utilizarse en el diagnóstico rutinario ya que está disponible a un costo relativamente bajo.

6 RECOMENDACIONES

- En el futuro es indispensable que las historias clínicas que se remitan al Laboratorio sean más completas y se describan los signos clínicos específicamente. Esta es una ayuda para el diagnóstico.
- También debe mejorarse el examen macroscópico, deben tomarse fotografías de los tumores y describir específicamente la localización anatómica de la neoplasia, el tamaño, forma, consistencia. Estas características son muy importantes para el diagnóstico de los tumores encefálicos.
- El diagnóstico morfológico con la coloración de H.E. puede ser complementado con la utilización de inmunomarcadores, sin embargo es necesario hacer un estudio que incluya todos los tumores diagnosticados y todos los marcadores recomendados para cada uno de ellos. Con este estudio se podría determinar específicamente qué marcadores son los más específicos en caninos.
- Para la técnica de inmonomarcación es recomendable no fijar los tejidos por más de 3 días. Es importante tener en cuenta esta recomendación para posteriores diagnósticos y estudios.

REFERENCIA

1. David D. Diagnostic immunohistochemistry. 2th ed 2006. Surchill linvingstone. Elsevier.
2. Klosen P, Maessen X, De agular P, PEG embedding for immunocytochemistry: application to the analysis of immunoreactivity loss during histological processing. 41:3 pp455-463. 1993.
3. Kyclovaj J, Rotterova P, Dvorak K, Lukas Z, Effect of fixation and autolysis on immunohistochemical detection of CD antigens. Scripta medica. 77(2): 63.74. 2004.
4. Lipsitz D, Higgins R, Kortz G, Dickinson P, Bollen A, Naydan D, and Lecouteur R, Glioblastoma multiforme: clinical findings, magnetic resonance imaging, and pathology in five dogs. Vet pathol 40:659-669. 2003.
5. Louis D.N, Ohgak H, Wiestler O.D, Cavenee W.K. WHO Classification of tumours of the central nervous system, fourth edition. 2007.
6. Meuten J. Donald. Tumors in domestic animals. 4th ed 2002. Iowa state press 2002. pp 697-727.
7. Montolius P, Añor S, Vidal E, and Pumarola M. Histological and immunohistochemical study of 30 cases of canine meningioma. J. Comp. Path. Vol. 135, 200:207. 2006.
8. Moore M, Bagley R, Harrington M, Gavin P, Intracranial tumors. Veterinary clinics of north America: small animal practice. Jul:26(4):759-774. 1996.
9. Park C. Oligodendroglioma in a French bulldog. J. Vet. Sci, 4(2):195-197. 2003.
10. Rodney S, Bagley and P a t r i c k R. Seizures as a complication of brain tumors in dogs. Clinical Techniques in Small Animal Practice. pp 179-184. Vol 13. N° 3. 1998
11. Snyder J, Shofer F, Van Winkle T, Massicotte C, Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986.2003). J Vet intern med. 20:669-675. 2006.
12. Stoica G, Kim H, Hall D, Coates J, Morphology. immunohistochemistry, and genetic alterations in dog astrocytomas. Vet pathol 41:10-19. 2004
13. Summers B, Cummings JF and Lahunta A. Veterinary neuropathology. Mosby 1994, pp 351-394, 1994.
14. Tobias RB and Preston M. Epidemiology of brain tumors in childhood—a review * Toxicology and Applied Pharmacology 199:118–131. 2004
15. Vandeveld M, Fankhauser R and Luginbühl. Immunocytotechemical studies in canine neuroectodermal brain tumors. Neuropathol. 66:111-116. 1985

16. Vernau K, Higgins R, Bollen A, Jimenez D, Anderson J, Koblin P, Andr A and Lecouteur A. Primary canine and feline nervous system tumors: Intraoperative diagnosis using the smear technique. *Vet Pathol* 38:47–57 (2001)
17. Yebra F, Fernández A, Ortiz-Rey JA, Gómez de María C y De la fuente A. Efectividad de anticuerpos caducados en técnicas de inmunohistoquímica. IV congreso virtual hispano americano de anatomía patológica. 2001.

ANEXO 1.

Formato para recopilación de datos.

Numero de registro:_____ Fecha de recepción:_____
Especie_____

Raza:_____ Edad:_____
Sexo:_____

Historia y signos clínicos: _____

Descripción Macroscópica del SNC:

Diagnóstico
Final:_____

Clasificación
Final:_____