

ESTUDIO RETROSPECTIVO EN NEOPLASIAS MELANOCÍTICAS CANINAS: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Cuitiño MC¹, Massone AR, Idiart JR.

Instituto de Patología Dr. B. Epstein.
Facultad de C. Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata.

¹ Becaria SECyT, UNLP.

Resumen: Con el objetivo de presentar información epidemiológica sobre neoplasias melanocíticas (NM) caninas, se realizó un estudio de 78 casos de archivo. Se registraron aspectos tales como: raza, edad, sexo, localización de la neoplasia, tamaño, ulceración y pigmentación macroscópica, así como el diagnóstico histopatológico, el tipo celular predominante, el grado de pigmentación (de 0 a 4) y la cantidad de mitosis en 10 campos de mayor aumento. El diagnóstico histopatológico resultó en: 62,8% melanoma maligno, 32,1% melanocitoma y el 5,1% NM no clasificada. Los animales más afectados fueron mestizos (35,9%) y de las razas Ovejero Alemán (12,8%), Doberman (9,0%), Cocker Spaniel (6,4%) y Pequinés (5,1%). La edad promedio de presentación fue de 9,6 años. No se observó predilección por sexo. Los sitios más afectados fueron la piel (64,1%), la mucosa oral (32,1%) y el ojo (2,6%). Se observó asociación significativa entre NM de localización cutánea y diagnóstico de melanocitoma ($p < 0,01$) y entre NM de localización oral y diagnóstico de melanoma maligno ($p < 0,01$). El 33,3% de las NM presentó tipo celular mixto, el 30,8% epiteliode, el 29,5% fusiforme, el 3,8% globoso y el 2,6% redondo. La pigmentación microscópica se distribuyó uniformemente entre los grados 1 a 4, registrándose sólo 2 neoplasias amelanicas.

Palabras clave: caninos, neoplasias melanocíticas, epidemiología

RETROSPECTIVE STUDY ON CANINE MELANOCYTIC TUMORS: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

Abstract: Clinical features and histopathological details from 78 file cases of canine melanocytic tumors (MT) were reviewed in order to present epidemiological data. The following characteristics were recorded: breed, age, sex, tumor location, size, ulceration, and macroscopic pigmentation as well as histopathological diagnosis, predominant cell type, degree of pigmentation (from 0 to 4), and number of mitotic figures per 10-high power fields. Diagnosis resulted in: 62.8% malignant melanoma, 32.1% melanocytoma, and 5.1% unclassified MT. Mixed breed dogs (35.9%) and German shepherd (12.8%), Doberman pinscher (9.0%), Cocker spaniel (6.4%), and Pekinese (5.1%) breeds were the most affected. The average age at presentation was 9.6 years. There was no gender predisposition. Sites commonly affected were the skin (64.1%), the oral mucosa (32.1%), and the eye (2.6%). There was significant correlation between cutaneous location and melanocytomas ($p < 0.01$) as well as between oral location and malignant melanomas ($p < 0.01$). Thirty three percent of MT had mixed cell type, 30.8% epithelioid, 29.5% spindle, 3.8% balloon, and 2.6% round cell type. Microscopic pigmentation was evenly distributed among degrees 1 to 4. Only 2 completely amelanotic tumors were observed.

Key words: canine, melanocytic tumors, epidemiology

Fecha de recepción: 21/07/06

Fecha de aprobación: 02/02/07

Dirección para correspondencia: MC Cuitiño, Instituto de Patología Dr. B. Epstein. C.C. 296, (B1900AVW) Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLP. La Plata, ARGENTINA.

E-mail: mccuitino@fcv.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

En el pasado, el término "melanoma" ha sido empleado de diferentes formas en los sistemas de nomenclatura de las neoplasias melanocíticas (NM) caninas. Algunos autores han aplicado el término "melanoma" a proliferaciones benignas y malignas, mientras que otros han restringido su uso sólo para referirse a proliferaciones malignas. Actualmente, de acuerdo con la descripción y clasificación propuesta por la OMS, las NM malignas (NMM) son denominadas melanomas y las NM benignas (NMB) melanocitomas (1, 2).

Las NM en caninos son relativamente comunes representando entre el 4 y el 7% del total de los tumores en general. Se presentan con mayor frecuencia en caninos mayores de 10 años de edad (rango de 1 a 17) (3, 4). La frecuencia de las NM es más alta en animales de piel y mucosas pigmentadas (3, 4, 5). No ha sido observada predisposición por sexo, aunque algunos autores afirman que, al igual que en humanos, la proporción de machos y hembras afectados es de 2-3:1 (3, 4, 6).

Los sitios más comúnmente afectados son, en orden decreciente, la mucosa oral, los labios, la piel (especialmente de los dedos) y, en menor medida, el ojo (3). Existen contradicciones al respecto, ya que otros autores afirman que el mayor porcentaje de estas neoplasias ocurre en la piel (2,7).

En la mucosa oral, las localizaciones más comunes son las encías, el paladar y los labios (incluyendo la unión mucocutánea) (3, 4, 10), mientras que en la piel lo son la cara (especialmente los párpados), el tronco y las extremidades (sobre todo los dedos y el lecho ungueal) (2, 3, 5, 10).

Llama la atención la relación entre el comportamiento de las NM y su localización; aquellas situadas en la mucosa oral y las uniones mucocutáneas suelen ser malignas en su mayoría (2, 3, 5, 8, 11), mientras que las situadas en el ojo y los párpados suelen presentar comportamiento benigno (a excepción de las de la conjuntiva) (7, 2, 12). Esto último también parece ocurrir en las NM cutáneas, constituyendo la excepción las de localización digital (lecho ungueal) (3, 5, 8, 9, 10).

El objetivo del presente trabajo es presentar información epidemiológica sobre neoplasias melanocíticas caninas a partir del análisis de casos de archivo y compararla con la comunicada por otros autores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo la búsqueda de todos los casos de neoplasias melanocíticas caninas ingresados al Instituto de Patología durante el periodo 1995-2005. Ochenta y seis casos fueron revisados por los autores aplicando la clasificación pro-

puesta por la OMS (1998), utilizando cortes histológicos coloreados con H&E y, en dos de los casos, con la coloración de Fontana Masson. El 95 % de las muestras provino de material de biopsias y el 5 % restante de necropsias. Setenta y ocho neoplasias fueron seleccionadas para su inclusión en el estudio de acuerdo con la disponibilidad de materiales, así como de información acerca de los aspectos siguientes: raza, edad, sexo, localización de la neoplasia primaria y metastásica (si la hubiere), tamaño (diámetro mayor, sólo de la masa primaria), ulceración (presencia o ausencia) y pigmentación macroscópica (presencia o ausencia). Durante la observación microscópica de los casos se registraron el diagnóstico histopatológico (melanoma, melanocitoma, NM no clasificada), el tipo celular predominante (epitelioide, fusiforme, mixto, globoso, redondo), el grado de pigmentación mediante una escala subjetiva de 0 a 4 (0 = pigmento no evidenciable, ausente, 1 = pigmento evidenciable mediante coloraciones especiales, 2 = escasa cantidad de pigmento presente sólo en algunas células, 3 = gran cantidad de pigmento presente sólo en algunas células y 4 = gran cantidad de pigmento presente en la mayor parte de las células) y la cantidad de mitosis en la observación de 10 campos de mayor aumento desde 0 hasta más de 3. Los datos fueron tabulados y se determinó la distribución de frecuencias para cada una de las variables analizadas. A fin de evaluar una posible asociación entre el diagnóstico histopatológico de la neoplasia y los eventos sexo, edad, localización anatómica, ulceración, grado de pigmentación y tipo celular predominante se utilizó la prueba de X^2 y el test exacto de Fisher. Los resultados se consideraron significativos en un nivel del 5 % ($p < 0,05$). Se utilizó el software Epi Info, versión 3.3.2.

RESULTADOS

La frecuencia de neoplasias melanocíticas malignas (NMM), benignas (NMB) y no clasificadas (NMNC) se muestra en la figura I. Estas últimas corresponden a un grupo de NM que no pudo ser incluido en alguno de los anteriores mediante las técnicas convencionales.

La distribución de las NM de acuerdo con la raza se muestra en la figura II.

La edad promedio de presentación fue de 9,6 años (rango=17, mediana=9,5, moda=10). Cerca del 40% de los casos se presentó en animales de entre 8 y 10 años. Del total de los casos observados en animales menores de la edad promedio de presentación, sólo uno correspondió a un animal mestizo (2 años). Los demás ocurrieron en animales de razas definidas.

La distribución de las neoplasias NMM, NMB y NMNC de acuerdo con la edad se muestra en la figura III.

La distribución de las NMM, NMB y NMNC

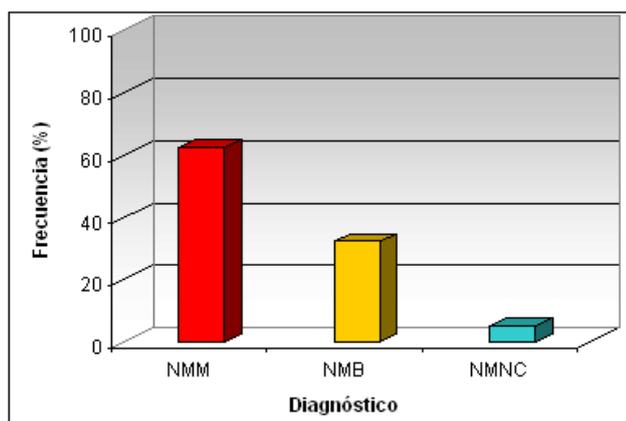
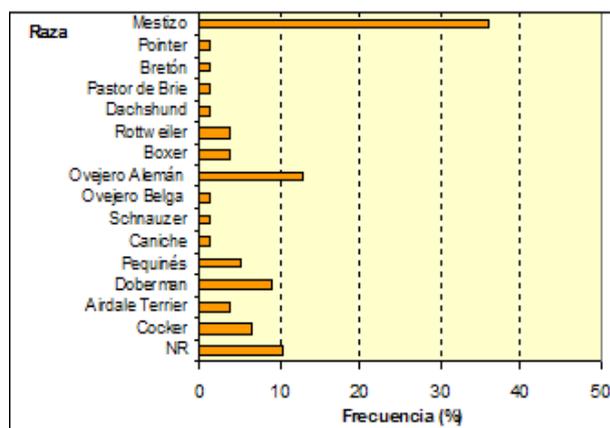


Figura I. Frecuencia de neoplasias melanocíticas malignas (NMM), benignas (NMB) y no clasificadas (NMNC).

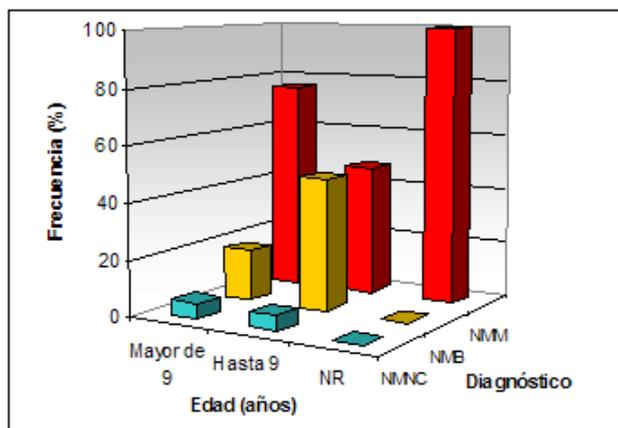
Figure 1. Frequency of malignant, benign and unclassified melanocytic tumors.



NR: raza no registrada

Figura II. Distribución de las neoplasias melanocíticas de acuerdo con la raza

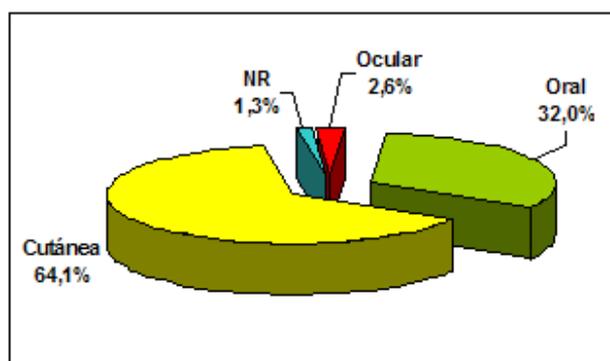
Figure 2. Distribution of melanocytic tumors according to breed



NR: edad no registrada

Figura III. Distribución de las neoplasias melanocíticas malignas (NMM), benignas (NMB) y no clasificadas (NMNC) de acuerdo con la edad

Figure III. Distribution of malignant, benign, and unclassified melanocytic tumors according to age



NR: localización no registrada

Figura IV. Distribución de las neoplasias melanocíticas según la localización anatómica

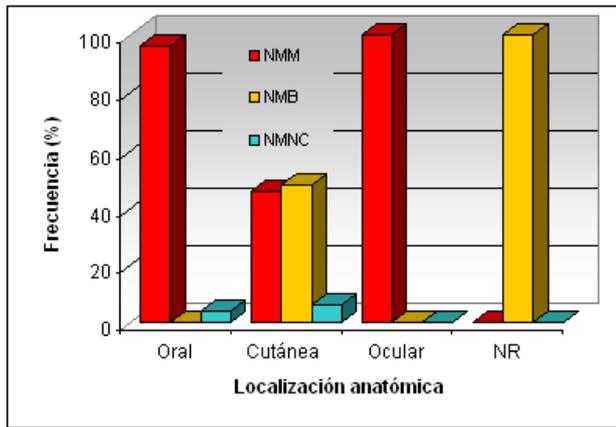
Figure IV. Distribution of melanocytic tumors according to location

Tabla 1. Distribución de las neoplasias melanocíticas malignas (NMM), benignas (NMB) y no clasificadas (NMNC) de acuerdo con el sexo

Table 1. Distribution of malignant, benign, and unclassified melanocytic tumors according to sex

Sexo	NMM		NMB		NMNC		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hembras	23	46,9	14	56,0	3	75,0	40	51,3
Machos	26	53,1	9	36,0	1	25,0	36	46,1
NR	0	0,0	2	8,0	0	0,0	2	2,6
Total	49	100,0	25	100,0	4	100,0	78	100,0

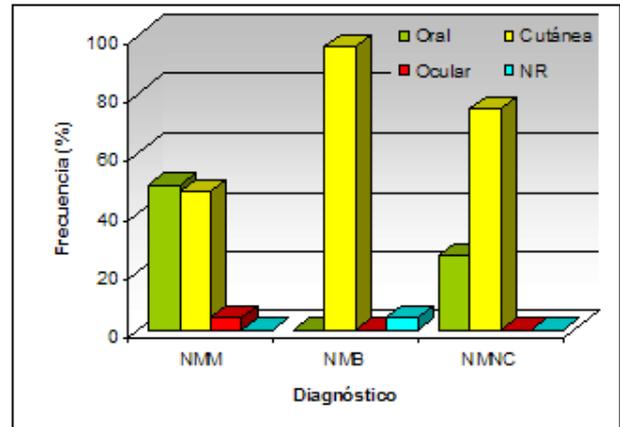
NR: sexo no registrado



NR: localización anatómica no registrada

Figura V. Distribución de las neoplasias melanocíticas malignas (NMM), benignas (NMB) y no clasificadas (NMNC) según su localización anatómica

Figure V. Distribution of malignant, benign, and unclassified melanocytic tumors according to location



NR: localización anatómica no registrada

Figura VI. Frecuencia de localización anatómica de las neoplasias melanocíticas malignas (NMM), benignas (NMB) y no clasificadas (NMNC)

Figure VI. Frequency of location of malignant, benign, and unclassified melanocytic tumors

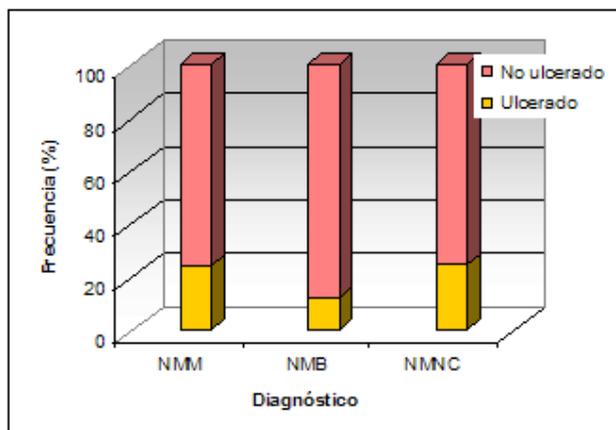


Figura VII. Frecuencia de ulceración en neoplasias melanocíticas malignas (NMM), benignas (NMB) y no clasificadas (NMNC)

Figure VII. Frequency of ulceration in malignant, benign, and unclassified melanocytic tumors

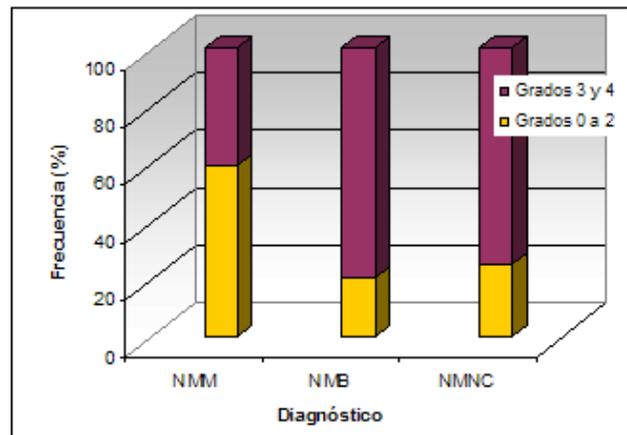


Figura VIII. Distribución del grado de pigmentación en neoplasias melanocíticas malignas (NMM), benignas (NMB) y no clasificadas (NMNC)

Figure VIII. Distribution of degree of pigmentation in malignant, benign, and unclassified melanocytic tumors

Tabla 2. Distribución del tipo celular predominante en neoplasias melanocíticas malignas (NMM), benignas (NMB) y no clasificadas (NMNC)

Table 2. Distribution of predominant cell type in malignant, benign, and unclassified melanocytic tumors

Tipo celular	NMM		NMB		NMNC		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Epitelioide	16	32,7	6	24,0	2	50,0	24	30,8
Fusiforme	10	20,4	12	48,0	1	25,0	23	29,5
Globoso	2	4,1	0	0,0	1	25,0	3	3,8
Redondo	2	4,1	0	0,0	0	0,0	2	2,6
Mixto	19	38,8	7	28,0	0	0,0	26	33,3
Total	49	100,0	25	100,0	4	100,0	78	100,0

Tabla 3. Mitosis cada 10 campos de mayor aumento (CMA) en neoplasias melanocíticas malignas (NMM), benignas (NMB) y no clasificadas (NMNC)**Table 3.** Mitosis per 10 high-power fields in malignant, benign, and unclassified melanocytic tumors

Mitosis/ 10CMA	NMM		NMB		NMNC		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	10	20,4	21	84,0	1	25,0	32	41,0
1	5	10,2	4	16,0	1	25,0	10	12,8
2	7	14,3	0	0,0	2	50,0	9	11,6
3 o más	27	55,1	0	0,0	0	0,0	27	34,6
Total	49	100,0	25	100,0	4	100,0	78	100,0

de acuerdo con el sexo se muestra en la tabla 1.

Las neoplasias fueron macroscópicamente pigmentadas en el 51,0% (n=40) de los casos. El color varió desde negro hasta gris claro, con tonalidades pardo grisáceas intermedias.

El diámetro mayor de las NMM fue, en promedio, de 3,8 cm, con extremos de 0,5 y 15 cm, una moda de 4 cm y una mediana de 3 cm. En las NMB, el diámetro mayor fue de 2,81 cm en promedio, con extremos de 0,5 y 15 cm, con una moda de 2 cm y una mediana de 1,5 cm.

La distribución de las NM según la localización anatómica se expone en la figura IV.

Sólo en cuatro casos con diagnóstico de NMM se dispuso de información acerca de la presencia de metástasis. Los sitios preferentemente afectados fueron el pulmón y los linfonódulos satélites y, en un caso, el hígado.

La distribución de las NMM, NMB y NMNC según su localización anatómica se muestra en la figura V.

Se observó asociación significativa entre NM de localización cutánea y diagnóstico de melanocitoma ($p<0,01$), así como entre NM de localización oral y diagnóstico de melanoma ($p<0,01$; OR=25).

El 26,0% (n=13) de las NM cutáneas se localizó en la región de la cabeza, afectando principalmente los párpados. El 42,0% (n=21) de las mismas se localizó en el tronco, con mayor frecuencia en el torax, el vientre y el periné. En cuanto a las extremidades (n=14; 28,0%), se observó predilección por los dedos (n=13; 92,9%). Una gran parte de los casos afectó a los dedos tercero y cuarto, preferentemente del miembro torácico. Del total de las NM cutáneas digitales, el 69,2% (n=9) estuvo representado por melanomas y el 30% (n=3) por melanocitomas. No se encontró asociación significativa entre localización cutánea digital y diagnóstico de melanoma ($p>0,05$).

Los sitios más afectados por las NM orales fueron las encías, tanto maxilar como mandibular (n=9; 36%), el paladar (n=5; 20%) y los labios (n=4; 16%); los carrillos y la afección conjunta de

las encías, el paladar y los carrillos representaron el porcentaje restante.

Las NM de localización ocular (n=2) fueron diagnosticadas como melanomas, representando el 4% del total de los melanomas diagnosticados en el estudio (figuras V y VI). Ambas se encontraban localizadas en la membrana nictitante.

El 20,5 % (n=16) de las NM estudiadas presentó ulceración. La frecuencia de ulceración en NMM, NMB y NMNC se muestra en la figura VII. Cabe mencionar que en tres de los casos de melanoma (dos de ellos localizados en la piel del escroto y uno en la encía), la ulceración fue la única manifestación de la neoplasia. No se encontró asociación significativa entre la presencia de ulceración y el diagnóstico histopatológico ($p>0,05$).

El 33,3% (n=26) de las NM estudiadas presentó tanto células epitelioides como fusiformes (tipo celular mixto), el 30,8% (n=24) epitelioides, el 29,5% (n=23) fusiformes, el 3,8% (n=3) globosas y el 2,6% (n=2) redondas. La distribución del tipo celular predominante en NMM, NMB y NMNC se muestra en la tabla 2. No se encontró asociación significativa entre el tipo celular predominante y las NMM ($p>0,05$), aunque sí se observó asociación entre el tipo celular fusiforme y las NMB ($p<0,05$; OR=3,51).

La pigmentación microscópica de las NM se encontró distribuida en forma relativamente uniforme entre los grados 1 a 4, registrándose sólo 2 neoplasias (2,6%) con ausencia total de melanina (grado 0). La distribución del grado de pigmentación en NMM, NMB y NMNC se muestra en la figura VIII. Se observó asociación significativa entre la presencia de grados 3 y 4 de pigmentación y melanocitomas y entre grados 0 a 2 y melanomas ($p<0,01$; OR=5).

Del total de melanomas diagnosticados en este estudio, el 55,1% (n=27) presentó tres mitosis (o más de tres) observadas en 10 campos de mayor aumento. Asimismo, el 100,0% de los melanocitomas presentó entre 0 y 1 mitosis (tabla 3). Se observó asociación significativa entre la cantidad de mitosis en diez campos de mayor

aumento y el diagnóstico histopatológico en las NM estudiadas ($p < 0,01$).

DISCUSIÓN

Los hallazgos en la distribución de las NM de acuerdo con la raza son en parte coincidentes con los de la bibliografía; algunos autores han informado sobre una predisposición a la ocurrencia de melanomas orales en las razas Cocker Spaniel, Pequinés y Doberman, así como en animales mestizos (4). Existen controversias acerca de la representación de cada raza entre los autores (4, 2, 5, 6, 10).

Los datos acerca de la edad de presentación concuerdan con los de la bibliografía consultada (2, 3, 4, 5, 6, 10). Sobre el total de las NM observadas en animales de hasta 9 años, se diagnosticó el mismo porcentaje de melanocitomas y melanomas (47,4%; $n=18$). En animales mayores de 9 años, el 76,3% ($n=29$) fue maligno y el 18,4% restante ($n=7$) benigno. Esta observación indicaría que los animales mayores de esta edad presentan un riesgo más elevado de padecer melanoma que los animales menores de la misma ($p < 0,01$; $OR=3,58$).

Al contrario de lo que sucede en medicina humana, y de lo observado en algunos estudios en medicina veterinaria, no se detectó predisposición por sexo ($p > 0,05$) (3, 4, 6). El número de hembras afectadas ($n=40$; 51,3%) fue ligeramente superior al de machos ($n=36$; 46,1 %).

En lo que respecta a la localización de las NM estudiadas, la frecuencia de la misma y su asociación con el diagnóstico histopatológico coincide con lo comunicado por otros autores (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Del total de las NM cutáneas, el 48,0% ($n=24$) de las mismas fue diagnosticado como melanocitoma, el 46,0% ($n=23$) como melanoma y el 6,0% ($n=3$) restante como NM no clasificada. A su vez, las NM de localización cutánea representaron el 96,0% ($n=24$) del total de los melanocitomas diagnosticados en este estudio. Según estos hallazgos, las NM de localización cutánea serían más probablemente benignas y, a su vez, la casi totalidad de las NMB ocurriría en la piel ($p < 0,01$). A pesar de que un gran porcentaje de NM observadas en la localización cutánea digital fue maligno ($n=9$; 69,2%), no hubo diferencias significativas en esta localización ($p > 0,05$). Del total de las NM orales, el 96,0% ($n=24$) fue clasificado como maligno, mientras que el 4,0% restante no pudo ser clasificado. A su vez, las NM de localización oral representaron el 49,0% del total de los melanomas malignos diagnosticados en el estudio. Estos resultados permitirían inferir que las NM de localización oral serían malignas en la mayor parte de los casos ($p < 0,01$; $OR=25$).

Se coincide con los datos de la bibliografía en que la presencia de ulceración no estaría relacionada con el diagnóstico histopatológico en

animales ($p > 0,05$) (3).

Los resultados obtenidos en cuanto a la distribución del tipo celular predominante en NMM, NMB y NMNC son similares a los comunicados por otros autores (4). En nuestra serie, el tipo celular fusiforme se asoció con las NMB ($p < 0,05$; $OR=3,51$). Según otros estudios, el tipo celular predominante carece de valor pronóstico en animales (3). Sin embargo, otros afirman que en NM caninas de la úvea anterior, el tipo celular fusiforme se asociaría con pronóstico favorable y los tipos epitelioides y mixto con un pronóstico desfavorable, debido a un elevado riesgo de metástasis (3).

Si bien el grado de melanización se considera en la bibliografía como un indicador de dudoso valor pronóstico (3), la frecuente observación en este estudio de la presencia de grados 3 y 4 de pigmentación en melanocitomas y, de grados 0 a 2 en melanomas, indicaría una posible relación entre dichas variables ($p < 0,01$; $OR=5$).

El hallazgo de 3 mitosis (o más de tres) observadas en 10 campos de mayor aumento se considera un indicador de malignidad en caninos (1). Los resultados obtenidos en los casos estudiados apoyarían esta afirmación ($p < 0,01$).

La información aquí presentada correspondiente en su mayor parte a casos registrados en La Plata y alrededores concuerda, en general, con la comunicada por otros autores de diversas partes del mundo. La misma es un aporte al conocimiento acerca de la epidemiología de las NM en nuestro medio, teniendo en cuenta que no hemos encontrado publicaciones sobre el tema en la Argentina. Cabe mencionar que los resultados presentados deben ser interpretados como una estimación de los parámetros analizados, dados la naturaleza retrospectiva del estudio y su tamaño muestral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldschmidt MH. WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals. Second Series. AFIP. Washington (USA), 1998; p. 38-40.
2. Wilcock B. WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals. Second Series. AFIP. Washington (USA), 1998; p.14-16, 18-19, 22-24.
3. Smith SH, Goldschmidt MH, McManus PM. A comparative review of melanocytic neoplasms. Vet Pathol 2002; 39: 651-678.
4. Ramos-Vara JA. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. Vet Pathol 2002; 37: 597-608.
5. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Skin Diseases of the Dog and Cat. Clinical and Histopathologic Diagnosis. 2nd ed. Blackwell Science. Iowa (USA) 2005; p. 813-833.
6. Hernández SZ. Neoplasias orales en caninos: Des-

M.C. Cuitiño y col.

cripción epidemiológica de 73 casos. *InVet* 1999; 1: 61-66.

7. Roels S, Tilmant K, Ducatelle R. PCNA and Ki67 proliferation markers as criteria for prediction of clinical behaviour of melanocytic tumours in cats and dogs. *J Comp Pathol* 1999; 121:13-24.

8. Yager JA, Scott DW. The Skin and Appendages. En: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. *Pathology of Domestic Animals*. Vol 1, 4th Ed. Academic Press. California (USA), 1993; p. 719-721.

9. Koenig A. Expression of S100a, vimentin, NSE, and Melan A/MART-1 in seven canine melanoma cell lines and twenty-nine retrospective cases of canine melanoma. *Vet Pathol* 2001; 38: 427-435.

10. Goldschmidt MH, Hendrick MJ: Tumors of the Skin and Soft Tissues. En: Meuten DJ (ed): *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Press. Iowa (USA), 2002; p. 78-83.

11. Head KW. Tumors of the Alimentary Tract. En: Meuten DJ (ed): *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Press. Iowa (USA), 2002; p. 427-430.

12. Dubielzig RR. Tumors of the Eye. En: Meuten DJ (ed): *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Press. Iowa (USA), 2002; p. 744-746.