



Dermatología Formación Online

Módulo: Anatomía y fisiología de la piel y procesos patológicos cutáneos

Semana 3

Autor: Dr Aiden P. Foster

PhD, Dip ACVD, MRCVS

Experto: Gustavo Machicote

DVM, MSC

Nota: los derechos de autor sobre estas notas son de propiedad conjunta entre el orador del curso y Improve International Ltd y el material no debe copiarse ni distribuirse sin el permiso / autorización previa de cualquiera de las partes. Improve International Ltd. ha hecho todo lo posible para garantizar que la información contenida en estas notas y en otro material enseñado sea precisa, pero no puede asumir ninguna responsabilidad por los problemas derivados de los errores en ellos.



Anatomía y fisiología de la piel y procesos cutáneos patológicos

Semana 3

Objetivos de aprendizaje

- Describir las etapas y las células implicadas en la respuesta cutánea a un traumatismo.
- Explicar cómo la dermatitis de contacto irritativa es diferente a otras hipersensibilidades.
- Describir cómo se clasifican las quemaduras y los daños celulares que se producen en los distintos tipos de quemaduras.
- Recordar el origen embriológico de la piel y su relación con la clasificación de las neoplasias cutáneas.
- Describir cómo se replican los papilomavirus y cómo provocan enfermedades.
- Reconocer las neoplasias cutáneas habituales en perros y gatos y explicar la patogenia, en aquellas en las que se conoce.
- Definir algunos de los términos utilizados cuando se habla de genética.
- Explicar cómo la herencia monogénica puede estar involucrada en la patogenia de la enfermedad.
- Identificar las indicaciones y las limitaciones de las pruebas de ADN.
- Explicar cómo la heredabilidad podría estar implicada en algunos de los trastornos dermatológicos habituales.
- Describir cómo la variabilidad genética entre las distintas especies influye en la respuesta a distintos tratamientos farmacológicos.

LECCIÓN 1

TRAUMATISMOS, PRODUCTOS QUÍMICOS Y QUEMADURAS

TRAUMATISMO

La piel tiene una respuesta compleja a los traumatismos, que le permite responder de una manera rápida y eficaz.

En esta primera sección, estudiaremos las tres etapas o fases principales de la curación de las heridas: en primer lugar, coagulación e inflamación; después, proliferación y formación tisular y, en tercer lugar, remodelación/formación de cicatrices. No obstante, en realidad las tres fases ocurren de manera simultánea.

Introducción

A diario nos encontramos con heridas traumáticas. Tienen muchas causas, desde autotraumatismos en el perro atópico hasta accidentes y traumatismos quirúrgicos. El conocimiento de los fundamentos de la curación de las heridas puede ser importante para todas las formas de traumatismo cutáneo.

En el módulo uno comenzamos con una lista de las funciones de la piel y en primer lugar en esa lista estaba "barrera". Cuando la piel se altera la función de barrera se pierde y, quizá algo más importante aún, se pierde la primera defensa frente a las bacterias. Las bacterias que provocan infecciones en el lecho quirúrgico son la maldición del cirujano de tejidos blandos y de los traumatólogos y no se comentarán en esta lección. De modo similar, tampoco se hablará del sistema de clasificación de las heridas traumáticas basado en el nivel de contaminación. Sin embargo, los cirujanos veterinarios, se encuentran de manera habitual con casos de infecciones bacterianas de la piel debido a traumatismos. El prurito puede provocar excoりaciones superficiales o heridas más profundas. En realidad, la pioderma secundaria es una complicación frecuente en muchos procesos dermatológicos.

Está fuera del objetivo de esta lección entrar en detalles acerca del tratamiento y control general de las heridas. Los animales con traumatismos necesitarán diferentes actuaciones dependiendo de la gravedad, como estabilización, limpieza, analgesia, cirugía y vendaje. No obstante, y con independencia de la causa de la herida, la mayoría suele seguir las mismas etapas en la curación.

Las lesiones de la piel provocan cambios en las fuerzas mecánicas y en los niveles de oxígeno. Esto estimula a las quimiocinas y a los factores de crecimiento del

subcutáneo, de la dermis y de la epidermis, que coordinan la movilización y activación celular y por último la curación.

¿Cómo responde la piel a los daños? Inflamación y reparación

La piel protege al cuerpo de los daños de agentes ambientales externos. Las lesiones pueden ser por factores mecánicos, químicos, térmicos o microbianos. La inflamación suele ser consecuencia de los daños, así como también una parte fundamental de las enfermedades alérgicas o autoinmunes. La reconstrucción de las lesiones se asociará a la regeneración epidérmica mientras que la dermis se repara así misma formando tejido cicatricial que a nivel funcional y estético es peor que la dermis original. La reparación o reconstrucción de las heridas está fuera del objetivo de este módulo y se superpone con aspectos de la cirugía de los tejidos blandos.

El queratinocito tiene un papel fundamental en el proceso inflamatorio. Estas células pueden producir una gran variedad de factores que pueden tener efectos proinflamatorios o reguladores. Estos factores son interleucinas y sus receptores, citocinas, factores de crecimiento de leucocitos (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), quimiocinas, sustancias antimicrobianas (catelicidinas y defensinas), receptores de tipo *Toll*, CMH I y CMH II y factores de crecimiento que favorecen la neovascularización e inducen la proliferación de fibroblastos.

A medida que el proceso se cronifica, se puede ver una hiperplasia epidérmica evidente, que se manifiesta como acantosis (engrosamiento de la epidermis) e hiperqueratosis. Estos cambios epidérmicos son visibles a nivel histológico y en la exploración física se puede ver una descamación excesiva o una piel grasienta - en ocasiones llamada seborrea, pero que es mejor denominar trastorno secundario de la queratinización. Estos procesos crónicos incluyen infecciones microbianas, ectoparasitosis, trastornos alérgicos, endocrinopatías, alteraciones nutricionales, neoplasias y algunos procesos inflamatorios (adenitis sebácea). La acantosis y la hiperqueratosis están asociadas a una cascada de mediadores inflamatorios a partir de los queratinocitos, de los fibroblastos dérmicos y de la activación de neutrófilos y macrófagos. El estrato basal sufre una división importante.

La hiperqueratosis puede ser de dos tipos - ortoqueratosis y paraqueratosis. La primera está asociada con una alteración en la producción o descamación de corneocitos anucleados; mientras que la segunda incluye la producción de corneocitos que mantienen su núcleo.

Las dermatopatías crónicas a menudo se asocian a liquenificación, en la cual las marcas superficiales se hacen más prominentes. Es probable que existan cambios en la dermis e incluso pueden existir pliegues cutáneos rugosos.

La proopiomelanocortina (POMC) es el compuesto precursor de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y de la α -MSH (hormona estimulante de los melanocitos, por sus siglas en inglés). La ACTH se puede unir al receptor de la MSH

e inducir melanogénesis en los melanocitos

Los melanocitos también interactúan con las células de la dermis superficial. Pueden responder a factores de crecimiento con el FCF- β , hormonas, interferones, interleucinas, eicosanoides y distintas citocinas, lo que provoca alteraciones en su proliferación, en su diferenciación y en la melanogénesis. Los melanocitos también pueden influir en la actividad de la citocina fibroblástica y en la producción de colagenasa y regulan a la baja la producción de moléculas proinflamatorias, teniendo efectos anti IL-1.

Erosiones/úlceras/formación de costras

Los traumatismos cutáneos pueden provocar daños en la epidermis o destrucción de la misma con aparición de úlceras. Como parte de la respuesta a los traumatismos, las células y las secreciones formarán costras, como ocurre con los virus epiteliotrópicos como el del ectima contagioso y el de la viruela. Los efectos citopáticos de los virus pueden incluir degeneración vacuolar y edema intracelular, qué bajo la influencia de los queratinocitos dañados, provoca la llegada de células inflamatorias y un exudado purulento en la epidermis.

La pioderma - pus en la piel - puede estar asociada a procesos bacterianos, fúngicos o inmunitarios. Las pústulas son erupciones pequeñas y circunscritas de la epidermis que están llenas de infiltrados inflamatorios mediados por los queratinocitos y por otras células que son movilizadas al lugar de la infección. Suelen predominar los neutrófilos, aunque en algunos casos también hay eosinófilos.

Tanto los eosinófilos como los neutrófilos pueden provocar más daños epidérmicos, como consecuencia de la liberación de sus potentes gránulos tóxicos. Pueden aparecer pústulas amarillas o blancas, sobre todo si están situadas en las capas más superficiales de la epidermis, pero cuando afectan a capas más profundas, se ve un infiltrado hemorrágico. Las pústulas y vesículas intraepidérmicas se rompen con facilidad debido al lamido, al rascado o al baño. Por todo ello, estas lesiones primarias pueden ser transitorias y pueden predominar las lesiones secundarias, costras y erosiones. La diseminación periférica produce una lesión anular con un collarite epidérmico "descamativo".

Coagulación e inflamación

La primera respuesta para la curación es una constricción de los vasos sanguíneos y la movilización o reclutamiento de plaquetas para formar un coágulo de fibrina.

Esta fase o etapa se produce pocos minutos después de que la piel ha sido dañada.

Trombo:

- Se produce la contracción de los vasos sanguíneos
 - Las plaquetas forman un tapón
 - El fibrinógeno forma fibras insolubles para crear un coágulo de fibrina
- Hemostasia: formación del coágulo de fibrina.

Las plaquetas forman un tapón que actúa como una barrera inicial frente a la invasión bacteriana y ofrece un marco o estructura para la llegada de las células inmunitarias. También segregan distintas citocinas y factores de crecimiento (p. ej., el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) y el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (FCT- $\beta 1$). Estos factores atraen células inflamatorias, estimulan a los fibroblastos y a los queratinocitos y regulan la producción de péptidos antimicrobianos.

El trombo resultante ofrece un anclaje para que se infiltren las células inflamatorias y permite las siguientes fases de la curación.

Si repasa nuestra lección sobre inmunología, recordará que a partir de los microorganismos y del tejido dañado se liberan PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos) y DAMP (patrones moleculares asociados al daño), los cuales desencadenan una respuesta fagocítica temprana.

Se liberan citocinas, quimiocinas y mediadores inflamatorios que atraen más neutrófilos a la herida.

Inflamación: movilización o reclutamiento de fagocitos

Ahora se sabe que las selectinas tienen un papel importante. Después del traumatismo, se regula al alza la expresión de la selectina (que se encuentra en las paredes endoteliales) permitiendo que CD11 y CD18 de la superficie de los neutrófilos se una a la molécula de adhesión celular 1 (MAC-1) de las células endoteliales en el proceso de anclaje - los neutrófilos son atrapados en el lugar de la herida en lugar de continuar en la circulación sanguínea.

Estos neutrófilos fagocitan y después matan a la bacteria. Los neutrófilos también secretan citocinas para movilizar otras células inflamatorias y activar a los queratinocitos, a los fibroblastos y a las células endoteliales para iniciar la reconstrucción. También producen proteasas que rompen la matriz dérmica y la membrana basal para permitir que más neutrófilos lleguen al tejido dañado.

De igual manera, es importante que esta respuesta neutrofílica inicial se detenga si la inflamación se resuelve. Algunos neutrófilos retornan a la circulación sanguínea mientras que otros son eliminados por los macrófagos.

Los macrófagos son esenciales para la transición de la fase inflamatoria a la fase de reconstrucción. Después de 24-48 horas, sustituyen a los neutrófilos como la célula principal. Los primeros macrófagos movilizan más monocitos (“es monocito mientras está en el torrente sanguíneo. Una vez que lo abandona y entra en el tejido se denomina macrófago”) fagocitando bacterias y restos tisulares y eliminando a los neutrófilos.

Los macrófagos tardíos liberan factores de crecimiento que ayudan a la formación de nuevos vasos sanguíneos y movilizan fibroblastos que producen más matriz extracelular.

Proliferación y formación tisular

Durante esta etapa y de manera gradual, se reconstruye la matriz extracelular de la dermis, se produce colágeno y se vuelve a formar la membrana basal. En esta fase, las células endoteliales y los queratinocitos migran para reparar la herida. Se ven estimulados para hacer esto por las bajas concentraciones de oxígeno, por los componentes inflamatorios, por la matriz extracelular y por las proteínas de adhesión.

Una vez terminada la etapa o fase inflamatoria, se empiezan a formar nuevos vasos sanguíneos, tejido de granulación y nueva epidermis.

Paso 1

- El proceso de neovascularización comienza alrededor de dos días después de que aparezca la herida. Los nuevos vasos son esenciales para alcanzar las altas necesidades metabólicas que tiene el tejido proliferativo.

Paso 2

- Junto con la formación de los nuevos vasos se produce fibroplasia. Es una etapa importante, en la cual se forma tejido de granulación y la matriz dérmica es recolagenizada. Los fibroblastos son las principales células responsables de ello y se estimulan por el PDGF y por el FCT- β 1. Los fibroblastos se mueven dentro del coágulo y comienzan a liberar proteasas serina y metaloproteinasas de la matriz (MMP).

Estas lisan el coágulo inicial. Entonces los fibroblastos empiezan a producir tejido de granulación.

Algunos fibroblastos se diferencian en miofibroblastos que unen los bordes de la herida. Alrededor del día diez, los fibroblastos comienzan a sufrir apoptosis y la herida se convierte en una cicatriz relativamente acelular.

Paso 3

- El proceso de **epitelización** comienza a las pocas horas, desde los bordes en las heridas de todo el espesor y desde los bordes y las faneras en los defectos parciales.

Los queratinocitos activados migran de manera lateral sobre la herida y comienzan a multiplicarse. La migración se ve favorecida por el FCT- $\beta 1$ y por el factor de crecimiento epidérmico (FCE). Los desmosomas que hay entre los queratinocitos se deben disolver para permitir su migración. Aumentan en número las uniones tipo gap para permitir una mayor comunicación intercelular. La migración es posible debido a la formación de lamelipodios, y los queratinocitos producen proteasas serina y MMP para permitir el movimiento a través del tejido.

Durante la epitelización, los macrófagos evitan el exceso de matriz celular y eliminan cualquier célula sobrante.

También se empiezan a formar de nuevo las faneras, a partir de las células madre residentes que también proliferan para ayudar a reparar la epidermis. Cuando los bordes opuestos se encuentran, la migración celular se detiene y se establece el nuevo epitelio. Los queratinocitos forman nuevas adhesiones, se vuelve a formar la membrana basal y la epidermis recupera sus típicas capas estratificadas.

También se deben regenerar nuevas fibras nerviosas que tienen un papel importante en una reconstrucción adecuada de la piel

Remodelación tisular y formación de cicatrices

La remodelación incluye la regresión de los nuevos vasos sanguíneos, el depósito continuo de matriz extracelular y la posible formación de cicatriz.

La remodelación de la piel continúa durante meses, ya que el tejido nuevo que se ha formado es degradado y remodelado. Los fibroblastos siguen teniendo un papel esencial a medida que se desarrolla la matriz extracelular y el colágeno tipo III (en el tejido de granulación) se convierte en colágeno tipo I. Esto puede durar varios años cuando las fibras de colágeno tipo I predominan y la cicatriz es tan fuerte como llegará a ser alrededor de un 80 % de la fuerza de la piel sana.

PRODUCTOS QUÍMICOS E IRRITANTES

Tanto la dermatitis de contacto irritativa (DCI) como la dermatitis de contacto alérgica (DCA) implican células del sistema inmunitario y el resultado son signos clínicos y hallazgos histopatológicos casi idénticos.

Sin embargo, la DCI tiene mecanismos no antigénicos específicos activados por el contacto con agentes químicos nocivos. No obstante, es importante añadir que la patogenia de la DCI solo se ha establecido para personas y ratones, aunque se asume que es similar en los animales domésticos.

Dermatitis de contacto irritativa

A diferencia de las hipersensibilidades, la dermatitis de contacto irritativa no tiene una fase de sensibilización, aunque puede que necesite una exposición prolongada o repetitiva para que el irritante cause problemas.

Los irritantes que desde siempre se han sugerido como causantes de lesiones cutáneas en animales son:

Sustancias químicas cáusticas

- Ácidos o bases fuertes
- Productos de limpieza como jabones, detergentes y desinfectantes
- Disolventes - sustancias químicas orgánicas como el xileno o la gasolina
- Champús insecticidas o collares para pulgas
- Productos industriales - productos que tienen como base la vaselina y fertilizantes

Componentes o elementos constitutivos

- Pintura
- Protectores de la madera
- Alfombras

Las lesiones suelen comenzar como eritema y pápulas. El prurito intenso a veces provoca autotraumatismos - excoriaciones, hiperpigmentación y liquenificación. A nivel histopatológico, a menudo, se observa una dermatitis perivascular inespecífica.

QUEMARUDAS

Las quemaduras pueden provocar trastornos metabólicos extensos en muchos sistemas corporales, sobre todo si se ve afectado más del 20 % del total de la

superficie corporal.

Las quemaduras por fuego suelen afectar a las vías respiratorias y las quemaduras por sustancias químicas pueden conllevar también la ingestión de toxinas. Sin embargo, en esta sección, nos centraremos sobre todo en la fisiopatología relevante para la piel. Las quemaduras son dolorosas y la pérdida de la función de barrera puede provocar septicemia.

Quemaduras

Las quemaduras se clasifican de acuerdo con su profundidad. Las quemaduras superficiales puede que no sean aparentes hasta 24 horas después de producirse. Las quemaduras profundas, que afectan a la dermis, suelen ser más evidentes y forman una capa gruesa de tejido muerto con aspecto como el cuero; no obstante, una capa gruesa de pelo puede ocultar las lesiones. Puede ser difícil clasificar la profundidad de las quemaduras hasta que esta capa no se desprenda o se separe del tejido subyacente.

Las quemaduras superficiales y de grosor parcial pueden curar sin cicatriz o con una cicatriz pequeña, ya que los folículos pilosos y las glándulas sebáceas ayudan en la epitelización. Sin embargo, en quemaduras de todo el espesor, la pérdida total de las faneras implica que hay más posibilidades de aparición de una cicatriz hipertrófica y de deformaciones - puede estar indicada una intervención quirúrgica.

Existen cuatro tipos principales de quemaduras:

- Por radiación (solar y microondas) – en estos casos se produce una necrosis coagulativa de todo el espesor
- Eléctricas – en la anatomía patológica, la degeneración citoplasmática se extiende desde el estrato basal hasta un espacio entre la epidermis y la dermis. Los núcleos del estrato basal también pueden parecer elongados
- Térmicas
- Químicas

Las quemaduras químicas y térmicas tienen tres áreas diferenciadas:

- **Zona de coagulación**

Necrosis coagulativa central. Esta es la parte más profunda de la quemadura, con la mayoría de las células dañadas, lo que provoca una pérdida tisular irreversible. En las quemaduras de todo el espesor el tejido necrótico avascular provoca una alteración en las respuestas inmunitarias innata y adquirida y, por lo tanto, estas quemaduras son muy susceptibles a las infecciones bacterianas.

- **Zona de estasis**

Vasoconstricción, perfusión tisular disminuida e isquemia. En esta zona algunos tejidos son viables siempre que se pueda reestablecer el flujo sanguíneo mediante un tratamiento sintomático con líquidos. Sin tratamiento se convierte en una extensión de la zona de coagulación.

- **Zona de hiperemia**

Las células son viables, pero existe una respuesta inflamatoria.

Improve Veterinary Education

LECCIÓN 2

UNA INTRODUCCIÓN A LAS NEOPLASIAS DE LA PIEL

INTRODUCCIÓN A LAS NEOPLASIAS

En perros, la piel es el lugar más frecuente para el desarrollo de tumores; en gatos es el segundo. En esta sección estudiaremos los principios generales que debemos considerar cuando nos encontremos con una lesión que pueda ser neoplásica. Tenga en cuenta que se dedicará un módulo completo a las neoplasias cutáneas, de modo que esto es solo una descripción general de algunos temas clave.

Introducción

El cáncer de piel se desarrolla a lo largo del tiempo debido a la acumulación de mutaciones del ADN. Por lo tanto, los tumores cutáneos se suelen ver en animales viejos. Algunas razas parecen estar predispuestas a ciertas neoplasias, lo que sugiere un nexo genético; no hay relación con el sexo. Se han descrito razas predispuestas de gato y de perro. La incidencia de ciertos tumores puede variar con la prevalencia de la raza y, por eso, pueden existir variaciones geográficas y el alumno debería tomar nota de las razas más habituales de su zona.

Las neoplasias que con más frecuencia se ven en perros son distintas de las que aparecen en gatos.

Clasificación

Los cánceres de piel se pueden clasificar en distintas categorías de acuerdo con el origen embriológico de las células implicadas. Recordemos la lección en la que tratamos el desarrollo embriológico de la piel. ¿Puede recordar el origen embriológico de cada uno de estos tipos de neoplasia cutánea?

Tanto en gatos como en perros, una gran proporción de las neoplasias son de origen mesenquimatoso. Se originan debajo de la dermis y producen lesiones cutáneas de manera secundaria.

Hay muchos tumores descritos diferentes y se pueden agrupar de la siguiente manera:

Tumores epiteliales

- Epidérmicos - Carcinoma de células basales, papiloma y carcinoma de células escamosas complejo
- Foliculares - Quiste folicular, acantoma queratinizante infundibular
- Sebáceos - Hiperplasia sebácea nodular, carcinoma de glándulas perianales y adenoma sebáceo
- Del lecho ungüéal - Carcinoma de células escamosas, melanoma, mastocitoma, sarcoma, papiloma escamoso invertido, queratoacantoma subungueal/del lecho ungueal y carcinoma pulmonar metastásico
- Tumores mesenquimales
- Fibroso - Fibroma, sarcoide (felino)
- Vascular
- Perivascular
- Lipocítico
- Del músculo liso y del músculo estriado
- Neural
- Tumores de células redondas
- Melanocítico - Lentigo, melanoma
- Histiocítico - Histiocitoma canino, sarcoma histiocítico localizado y diseminado
- Mastocitoma - Mastocitoma canino, felino y mastocitosis cutánea
- Linfocítico - Plasmocitoma, linfocitosis cutánea, linfoma epiteliotrópico y no epiteliotrópico

TUMORES EPITELIALES

Los tumores cutáneos epiteliales afectan a la capa externa da piel o de las faneras o anejos cutáneos. Los ejemplos incluyen papiloma, carcinoma de células escamosas y tumor de células basales.

Papilomas víricos

Los papilomavirus son virus de ADN pequeños, sin envoltura, que infectan de manera específica las células epiteliales estratificadas. Se contagian tanto por contacto directo como indirecto y consiguen entrar a través de la piel o de las mucosas dañadas. Los papilomavirus **suelen ser muy específicos de la especie**; con la excepción notable del papilomavirus bovino (se ha detectado en lesiones equinas y en el sarcoide felino).

Una vez el papilomavirus consigue entrar dentro de la piel, infecta las células basales de la epidermis y elabora copias del ADN vírico. La diferenciación de los queratinocitos implica la expresión de un número de proteínas E que estimulan su multiplicación intensa; lo que provoca la replicación del virus a gran escala. Las proteínas E6 y E7 degradan los genes supresores de tumor, como por ejemplo p53 y retinoblastoma. Las proteínas L1 y L2 de la cápside están implicadas en el ensamblaje vírico y esto ocurre al mismo tiempo que las células alcanzan la superficie cutánea.

Después, las células infectadas se desprenden de la superficie de la piel mediante el proceso de muda y están preparadas para infectar nuevas células.

El cuadro clínico de la infección depende de a qué velocidad ocurra la replicación. En muchos casos, esto se produce sin lesiones macroscópicas, mientras que, en otros, sobre todo si existe inmunosupresión, se pueden producir lesiones tipo papiloma. Es probable que haya factores genéticos que tengan importancia a la hora de determinar la respuesta a la infección.

En perros, las diferentes presentaciones clínicas incluyen papilomatosis oral, papiloma cutáneo, papiloma cutáneo invertido y placas víricas pigmentadas.

En perros viejos, se pueden observar lesiones interdigitales que pueden ser complicadas de tratar y controlar, ya que a diferencia de otras lesiones de papilomas no parece que se resuelvan con el tiempo ni con la respuesta inmunitaria. Si bien se espera que los papilomas se resuelvan a medida que se produzca la respuesta del sistema inmunitario al virus y a las lesiones, en algunos perros las lesiones persisten. Se suelen ver placas víricas (las cuales pueden estar pigmentadas) causadas por papilomavirus alrededor de los 2-4 años de edad, de manera más frecuente en la parte ventral y en los muslos.

Una presentación rara y especial en esta especie es el fibropapiloma, también denominado **sarcoide felino**.

Es una neoplasia rara de los gatos, que tiende a aparecer como un nódulo en el

surco nasolabial o en los labios. Lo más probable es que la etiología sea una infección cruzada de los fibroblastos dérmicos por el papilomavirus bovino 14 (BPV-14, por sus siglas en inglés). En los sarcoides felinos se ha encontrado ADN de estos papilomavirus, aunque no se produce la replicación vírica. Debido a la asociación con este virus, el sarcoide felino se suele ver en gatos machos jóvenes que viven en granjas y tienen contacto con el ganado vacuno. Se cree que la picadura de moscas o las heridas por peleas entre gatos podría favorecer la diseminación del virus.

Muchas lesiones del papiloma remiten de manera espontánea y se deberían observar durante varias semanas o meses antes de intentar un tratamiento. Lo más normal es que las placas víricas no remitan.

La papilomatosis suele ser benigna, aunque existen evidencias que indican que se puede transformar en un carcinoma de células escamosas.

Carcinoma de células escamosas (CCE)

Este es un tumor relativamente común en perros y gatos y que se origina a partir de los queratinocitos.

Las lesiones del carcinoma de células escamosas también se pueden formar en la piel después de quemaduras (daño térmico) y tras infecciones crónicas o trastornos inflamatorios como la otitis externa.

Se ha implicado a los papilomavirus en la etiología y patogenia de algunos CCE. Los genes E6 y E7 se pueden integrar dentro del ADN del hospedador, lo que provoca su replicación constante. Las células de división rápida tienen más mutaciones, lo que puede provocar una progresión maligna. En gatos, no se conoce el papel preciso que tiene el papilomavirus, pero puede influir en el desarrollo del carcinoma de células escamosas, quizá junto con la luz UV.

Queratosis actínica

Áreas de las orejas, del plano nasal y del hocico con poco pelo, pálidas y no pigmentadas son susceptibles a la influencia de la radiación UV y al desarrollo de eritema, costras, úlceras y placas. Estas lesiones no se pueden distinguir de la forma invasiva del carcinoma de células escamosas (CCE) y del CCE localizado o preinvasor.

En los carcinomas de células escamosas multicéntricos localizados (carcinoma Bowenoide localizado, BISC, por sus siglas en inglés), se ha detectado papilomavirus. Esta es una variante rara del CCE, circunscrita a la epidermis y al folículo piloso; es similar a la enfermedad de las personas conocida como enfermedad de Bowen. Las lesiones se han asociado al virus del papiloma felino (PVF-2); se ven pápulas, nódulos y placas con costras y alopecias en gatos de mediana edad a viejos; una característica clave es que se ven afectadas zonas con

pelo y pigmentadas.

Hay algunos artículos que indican una relación entre la infección por el FIV y el carcinoma de células escamosas en gatos, aunque no se ha establecido una relación causal. Con independencia del desencadenante inicial, en perros y gatos, en el desarrollo de las neoplasias puede que están implicadas mutaciones en el gen de supresión de tumores p53; las mutaciones en estos genes son bastante frecuentes en el carcinoma de células escamosas de las personas. También están implicadas mutaciones en el p16, otro gen supresor de tumores.

Los carcinomas de células escamosas afectan a gatos y perros de mediana edad a viejos, metastatizan de manera lenta, pero son invasivos a nivel local.

En **perros**, los lugares más frecuentes son el tronco, las extremidades, el escroto, los labios y el ano. El carcinoma de células escamosas es la neoplasia más frecuente en los dedos. También se puede ver en el plano nasal, aunque es raro.

En **gatos**, alrededor del 80 % de los carcinomas de células escamosas se localizan en la cabeza. Otros lugares frecuentes son el plano nasal, las orejas y los párpados. Las lesiones primarias en el lecho ungueal son raras. Las neoplasias en los dedos suelen ser metástasis de un carcinoma pulmonar.

TUMORES MESENQUIMATOSOS

Los tumores cutáneos mesenquimatosos tienen su origen en la dermis y en el subcutáneo e incluyen fibroma/fibrosarcoma, lipoma/liposarcoma, leiomioma/leiomiomasarcoma, hemangioma/hemangiosarcoma y muchos otros.

En general, son masas solitarias, no obstante, pueden ser invasivos a nivel local e infiltrar a lo largo de planos aponeuróticos, haciendo difícil su extirpación.

Fibrosarcoma

Los fibrosarcomas son tumores frecuentes en gatos y raros en perros. Se originan a partir de fibroblastos en la dermis o en el tejido subcutáneo y a menudo, en animales viejos, se desconoce su etiología y su patogenia.

En gatos, este tipo de tumor tiene tres variantes.

- En gatos de menos de cinco años, se puede asociar la infección por el virus del sarcoma felino (FeSV, por sus siglas en inglés) con una infección simultánea con el FeLV y con el desarrollo de una forma agresiva de fibrosarcoma múltiple. Los tumores crecen de manera rápida, son firmes y, a

menudo, está unidos a los tejidos próximos.

- Los fibromas solitarios de los gatos viejos (>8 años) tienden a ser firmes, de crecimiento lento y mal delimitados y pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. Tienen tendencia a volver a crecer después de la cirugía y pueden metastatizar en los pulmones.
- El patrón de la enfermedad en los sarcomas de los gatos ha cambiado con la llegada de los sarcomas asociados a vacuna, incluyendo de manera importante al fibrosarcoma, aunque también se han descrito histiocitomas fibrosos malignos, osteosarcomas, condrosarcomas, sarcomas indiferenciados y rabdomiosarcomas. Se han visto implicadas de manera más importante las vacunas que contienen adyuvantes a base de aluminio para la rabia y para el FeLV; aunque se acepta, de modo general, que la inducción de este tipo de neoplasias se puede asociar con una gran variedad de preparados inyectables que provoquen inflamaciones localizadas que pueden conducir a la formación del tumor. Las neoplasias se encuentran en el subcutáneo de la zona del cuello o de la espalda, tienen un crecimiento rápido, son infiltrativas y tienden a recidivar después de la cirugía; son infrecuentes las metástasis.

TUMORES DE CÉLULAS REDONDAS

Los tumores de células redondas tienen su origen en las células de la médula ósea, es decir mastocitos, linfocitos y macrófagos/histiocitos.

Mastocitomas

Los mastocitos aparecen en la piel de perros y gatos normales, con un número más elevado en la dermis perivascular. Los mastocitomas son frecuentes en perros y suponen alrededor del 10-15 % de todos los tumores cutáneos. Se desconoce la etiología, pero es probable que sea multifactorial, incluyendo factores genéticos, ya que ciertas razas parecen estar predispuestas, como por ejemplo el bóxer.

En perros, el receptor de la tirosina cinasa de la superficie celular (KIT) puede estar implicado hasta en el 40 % de los mastocitomas. Este KIT está codificado por el gen c-kit. Cuando se activa el KIT, la cascada de señalización estimula la proliferación, la migración celular, la maduración y la supervivencia. El KIT se expresa en mastocitos normales y en mastocitos neoplásicos, mientras que las mutaciones c-kit provocan una activación inapropiada de KIT.

La forma histiocítica del mastocitoma es de infrecuente a rara y está asociada a gatos siameses de menos de cuatro años; el microscopio electrónico ayuda a confirmar que el tipo de célula implicada es un mastocito; el proceso remite de manera espontánea.

A menudo los mastocitomas se identifican de manera sencilla mediante PAAF, ya que exfolian bien y la mayoría tiene los gránulos característicos. Sin embargo, en algunas situaciones, los gránulos pueden ser escasos, haciendo más difícil la diferenciación con otros tumores de células redondas; en estos casos puede ayudar la presencia de eosinófilos. Las tinciones rápidas de Romanowsky modificadas, como el “*Diff-Quik®*”, que se usan de manera habitual para las citologías cutáneas, pueden ser menos fiables a la hora de teñir los gránulos de los mastocitos. Una alternativa es una tinción tipo Giemsa o azul de toluidina, que pueden ayudar a confirmar la presencia de gránulos en los mastocitos.

Linfoma cutáneo

Esta es una neoplasia cutánea maligna infrecuente de perros y gatos. El linfoma cutáneo se puede dividir en dos formas.

- El linfoma epiteliotrópico es el más frecuente y suele ser de linfocitos T malignos.
- El linfoma no epiteliotrópico que puede ser de linfocitos B o de linfocitos T malignos.

El linfoma cutáneo epiteliotrópico de células T (CETL, por sus siglas en inglés) implica linfocitos T malignos que migran y se acumulan dentro de la epidermis, de la dermis superficial y de las faneras. Este es un grupo de neoplasias de linfocitos T descrita en el perro, gato, hámster, rata, conejo, vaca, caballo, ardilla listada, alpaca y hurón. La característica clave del CETL es una proliferación clonal de linfocitos T neoplásicos, que suele aparecer de manera inicial en la piel, con predominio de células CD3+ y CD4+. Se puede dividir en tres presentaciones:

- Micosis fungoides - Las lesiones clínicas pueden aparecer como eritrodermia exfoliativa, placas/nódulos, enfermedad ulcerativa de la mucosa oral y formas mucocutáneas.
- Reticulosis pagetoide - A nivel clínico es igual que la micosis fungoides con diferencias sutiles a nivel anatomopatológico.
- Síndrome o enfermedad de Sézary - En la piel, las lesiones son como en las otras formas, pero hay una progresión de las lesiones cutáneas dentro de la sangre para provocar una leucemia atípica; esto es extremadamente raro en perros (Albert Sézary fue un famoso dermatólogo y experto en venéreas).

No están bien comprendidas las causas del linfoma cutáneo.

En gatos hay un trastorno relacionado denominado linfocitosis cutánea donde linfocitos B y T invaden la dermis - este trastorno no es bien conocido y es infrecuente.

En el perro, la presentación clínica, al principio, puede ser una dermatitis exfoliativa

generalizada (es decir, descamación); con el paso del tiempo puede progresar a una dermatitis eritematosa generalizada (eritrodermia) con más o menos prurito. Al final, se pueden ver múltiples placas y nódulos (lesiones únicas o múltiples); se pueden extender dentro de la mucosa oral; o se puede ver en una presentación oral/mucocutánea y afectar al plano nasal.

Los hallazgos histopatológicos en CETL son una pérdida de la separación de la unión epidermis/dermis debido a la infiltración de linfocitos. En la epidermis, hay una acumulación de células que recibe el nombre de microabscesos de Pautrier, aunque se cree que este es un nombre incorrecto. Se considera probable que en realidad fuera el dermatólogo francés Ferdinand-Jan Darier el que dio nombre a estos microabscesos.

TUMORES MELANOCÍTICOS

Los tumores melanocíticos incluyen los melanocitos productores de pigmentos. Los melanomas malignos son relativamente frecuentes, metastatizan y son invasivos a nivel local.

Melanoma maligno

Aunque en el perro, la cavidad bucal es el lugar más frecuente para los melanomas, también se ven de manera habitual en la piel - siendo los labios, los párpados, el lecho ungueal y las extremidades los lugares más afectados. Se ve de manera más común en perros de mediana edad a viejos. Se desconoce la causa subyacente, sin embargo, algunos factores de riesgo pueden ser:

- Traumatismos
- Exposición a sustancias químicas
- Hormonas
- Susceptibilidad genética – de manera clásica se han incluido razas susceptibles

Los melanomas de los dedos tienen una media de supervivencia después de la cirugía de un año, que es la mitad de la mediana de supervivencia para otros melanomas cutáneos.

El tratamiento adyuvante puede incluir quimioterapia, así como el uso de la vacuna **xenogénica** de ADN de la tirosinasa (Oncept®). Debemos recordar, como vimos en la lección uno, que la tirosinasa es la etapa limitante en la producción de melanina, que ocurre en los melanosomas (organelas especializadas dentro de los melanocitos).

Xenogénica = de una especie diferente.

La tirosinasa (fundamental para la melanina, los melanocitos y los melanomas malignos) no se debe confundir con los receptores de **la tirosina cinasa** (importantes para los mastocitos y los mastocitomas).

Improve Veterinary Education

LECCIÓN 3

GENÉTICA EN DERMATOLOGÍA VETERINARIA

HERENCIA MONOGENICA

Aunque raro en la práctica clínica, algunas dermatopatías están provocadas por una mutación de un solo gen. Aquí refrescaremos nuestro conocimiento sobre herencia genética y estudiaremos cómo está evolucionando esta disciplina.

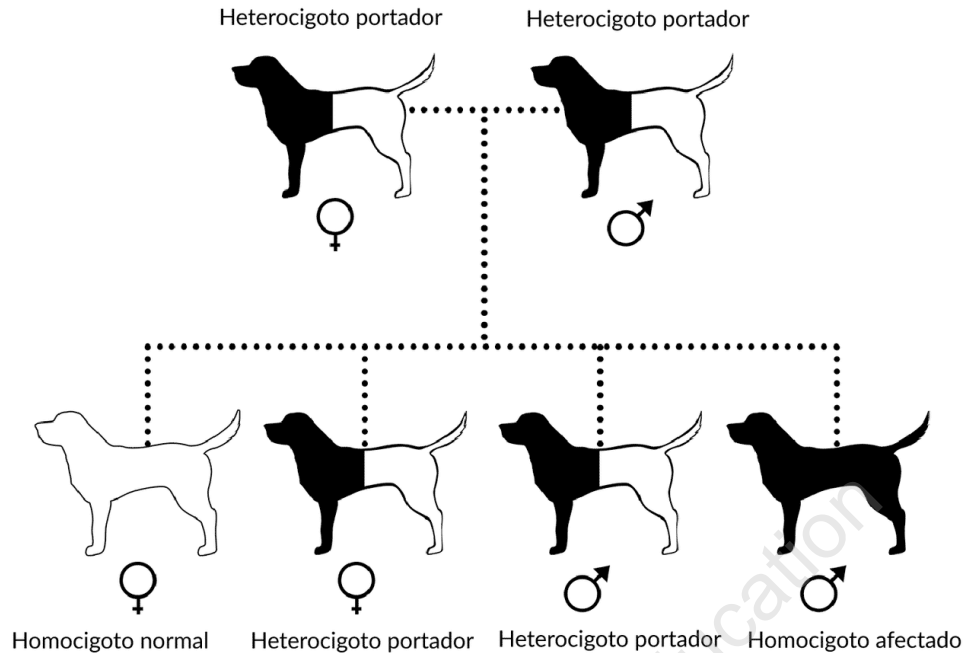
Herencia monogénica

Una enfermedad o un trastorno monogénico es un proceso que está determinado por la interacción de un único par de genes, es decir la mutación de un solo gen puede provocar una enfermedad monogénica. Por el contrario, un trastorno poligénico es aquel en el están implicados varios genes (poligenes).

Las genodermatosis son procesos en los cuales un solo gen defectuoso está asociado con una dermatopatía concreta. Siguen un modo de herencia monogénico, lo cual significa que siguen un modelo hereditario simple (mendeliano). Estas son las dermatosis genéticas más simples de entender y en teoría, se podrían eliminar mediante programas de cría. Quizá, por esta razón, siguen siendo infrecuentes en la clínica dermatológica. Hay cuatro tipos de genes que consideraremos de manera breve (recesivo, dominante, semidominante y ligado al cromosoma X).

Autosómico recesivo

Este es el tipo más frecuente que vemos. La descendencia necesita el mismo alelo de ambos progenitores para que se vea afectada. por ejemplo, la paraqueratosis nasal hereditaria del labrador retriever (HNPK, por sus siglas en inglés) que afecta al gen *SUV39H2*. Los animales heterocigotos son portadores asintomáticos.

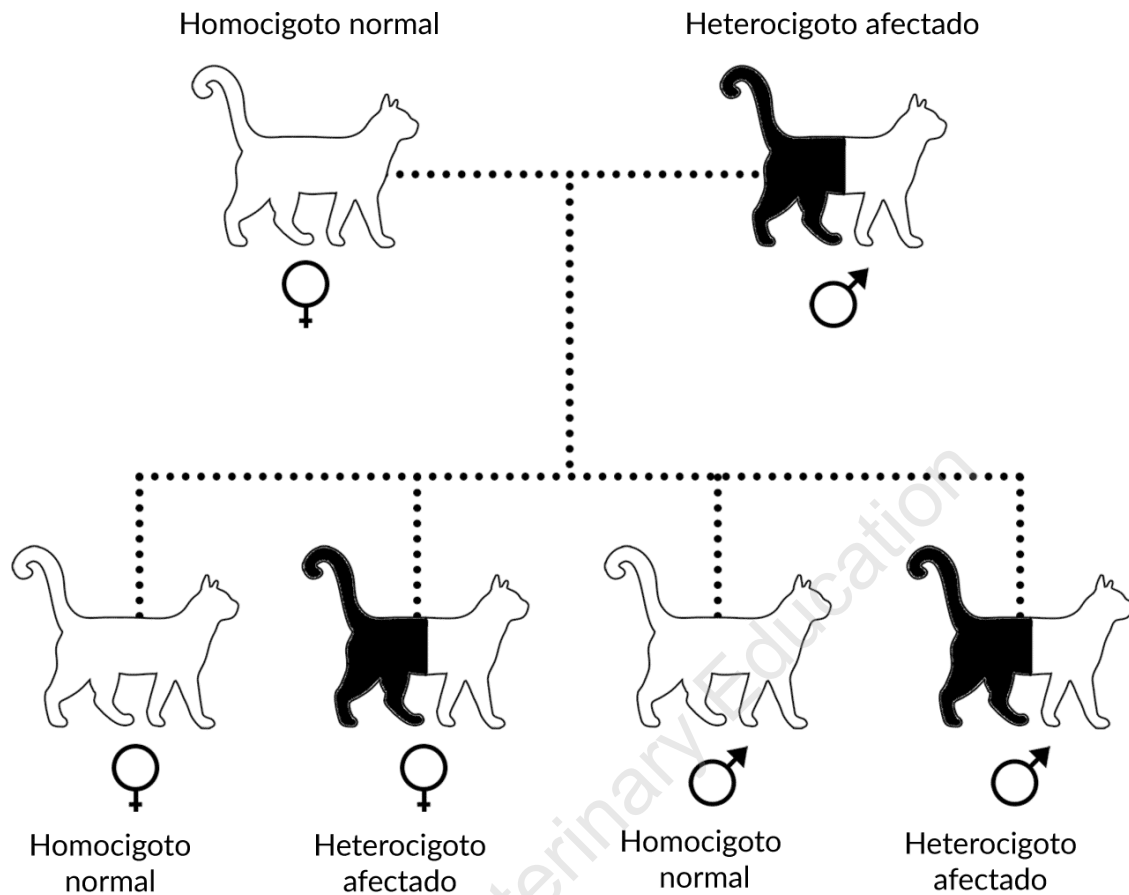


Este diagrama muestra las posibles combinaciones de alelos en la descendencia de una pareja heterocigota, donde el macho y la hembra son heterocigotos para un alelo recesivo como el de la HNPK. Debemos tener en cuenta que cómo se requieren dos copias del alelo defectuoso para que la enfermedad sea visible, ninguno de los padres tendrá síntomas clínicos (portadores) mientras que la descendencia puede recibir dos copias del alelo defectuoso (una de cada progenitor), y ser homocigota para dicho alelo y estar afectada a nivel clínico.

Autosómico dominante

La descendencia solo necesita uno de los genes defectuosos para estar afectada, p. ej., el cistoadenocarcinoma renal y la dermatofibrosis nodular del pastor alemán

En este trastorno, se ven nódulos en las extremidades, en la cabeza, en el cuello y en la parte ventral del tronco, tal vez la descripción más precisa de las lesiones sea la de *nevus colagenosos* o de colágeno en lugar de verdaderos dermatofibromas.



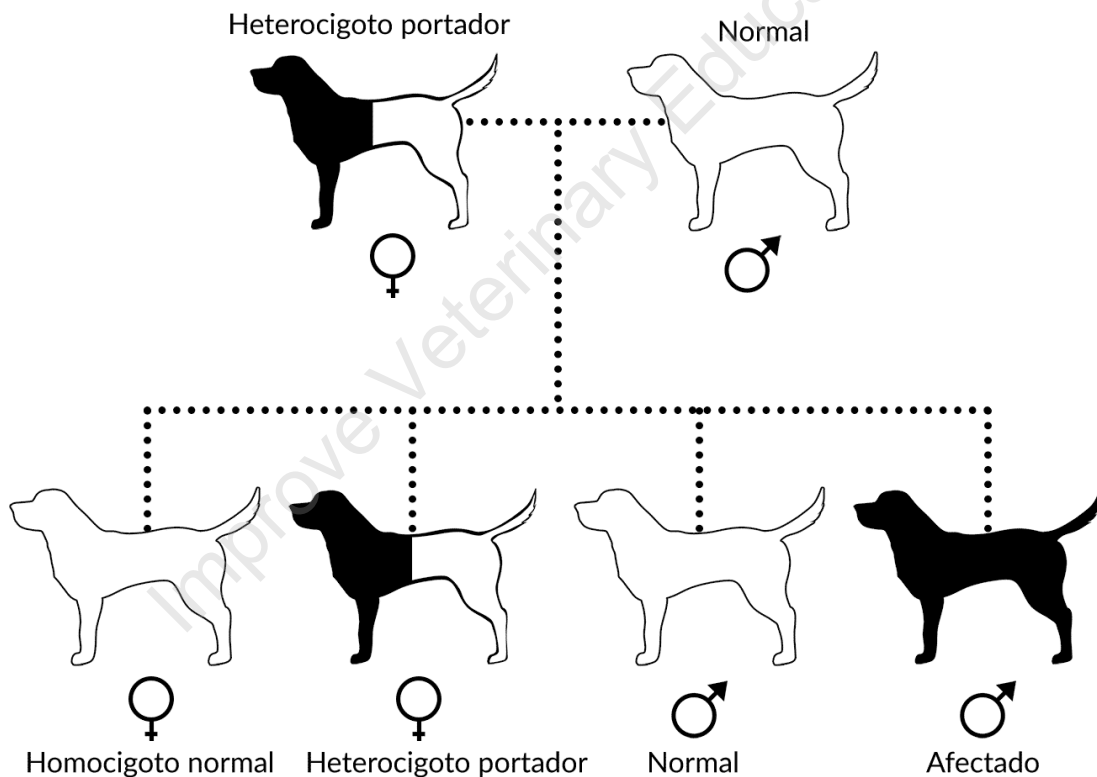
El cruce o apareamiento de una hembra sin alelos para la enfermedad con un macho con solo un alelo defectuoso, tendrá como resultado un 50 % de probabilidad para cada uno de los cachorros de recibir el alelo erróneo por parte del padre. Todos los cachorros que reciban un único alelo de la enfermedad estarán afectados a nivel clínico, como lo estará el macho del ejemplo. El cistoadenocarcinoma renal y la dermatofibrosis nodular del pastor alemán no se manifiestan hasta que el perro tiene de tres a siete años, momento en el cual ya se ha podido utilizar para la cría.

Autosómico semidominante

El gen dominante de uno de los padres no enmascara por completo al gen recesivo del otro progenitor y como resultado, si la descendencia es heterocigota, tiene una tercera presentación clínica (fenotipo) distinta. Un ejemplo es la enfermedad autoinflamatoria del shar pei, en la cual un alelo semidominante aumenta el riesgo de sufrir la enfermedad; una copia del alelo eleva el riesgo de enfermedad clínica si se compara con un no portador, mientras que las dos copias del alelo aumentan todavía más el riesgo.

Ligado al cromosoma X recesivo

Esta es la forma más frecuente de enfermedad ligada al sexo. La descendencia puede heredar el gen defectuoso en el cromosoma X. Un ejemplo es la displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X (DEHX) del pastor alemán. Como el macho tiene solo un cromosoma X, podrá estar o afectado o no afectado, pero no podrá ser un portador silencioso. Los cachorros afectados nacen con falta de pelo en la frente y en la parte inferior de la espalda, cerca de la base de la cola. También hay ausencia de glándulas sudoríparas, y menor número de otras glándulas incluidas aquellas que están en los bronquios y en la tráquea y que se encargan de limpiar el moco - lo que hace que los animales sean más susceptibles a tener neumonía.



Tanto el macho como la hembra no están afectados a nivel clínico, sin embargo, la madre es portadora del gen recesivo en uno de los cromosomas X. En la descendencia, las cachorras tendrán un cromosoma X de cada uno de los progenitores y como el padre no está afectado, está garantizado un alelo normal por parte de este; como es una enfermedad genética recesiva, este alelo normal que procede del padre implica que ninguna hembra de la camada tendrá signos clínicos, aunque pueden ser portadoras. Los cachorros machos tendrán un

cromosoma Y procedente del padre y un único cromosoma X que viene de la madre; si la madre es portadora del gen de la enfermedad, ellos pueden heredar este alelo y como solo tienen una copia del gen, estarán afectados a nivel clínico.

La mayoría de las genodermatosis conocidas son autosómicas recesivas, por lo tanto, a menudo existen portadores silenciosos. Estos animales pueden pasar un gen defectuoso a su descendencia, aunque ellos no muestren signos clínicos.

Pruebas de ADN

Son pocos los trastornos dermatológicos que siguen un modelo hereditario monogénico simple. No obstante, la lista de posibles pruebas genéticas sigue creciendo y las expectativas y la concienciación de los criadores está aumentando.

Como la lista de las pruebas evoluciona de manera continua, el veterinario debe pensar acerca de qué escenarios pueden indicar la realización de pruebas genéticas.

- Un número de cachorros de la misma camada que estén afectados por el mismo trastorno.
- Una incidencia de un trastorno más alta de lo normal en una raza en particular.

Pueden ser necesarias varias generaciones antes de que un rasgo autosómico recesivo sea aparente como un problema clínico, ya que tanto la madre como el padre deben ser portadores del gen. Es evidente que la endogamia aumenta la probabilidad de que esto ocurra.

Los estudios genéticos se están desarrollando a gran velocidad. Esto se puede ver por el gran número de enfermedades hereditarias catalogadas en la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Animal*.

También se está produciendo el desarrollo de pruebas de ADN disponibles a nivel comercial a una velocidad nunca vista. Cuando acude a la consulta un animal con una dermatosis inusual o con la sospecha de una dermatosis genética, se puede tener en cuenta valorar las pruebas genéticas disponibles a nivel comercial en ese momento.

La *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA), junto con PennGen, ofrece una base de datos de las pruebas de ADN disponibles en todo el mundo.

Como con cualquier otra prueba de laboratorio, los resultados de una prueba genética se deben interpretar de manera cuidadosa y en el contexto del caso y de su historia.

Las pruebas se suelen realizar en muestras de sangre en EDTA o a partir de hisopos bucales y pueden identificar animales afectados y portadores.

- Un **resultado positivo** con signos clínicos compatibles puede ser diagnóstico.

- Un **resultado negativo** se debería interpretar con más precaución. Una prueba genética busca un defecto muy específico. No identificará una ligera variación en otra parte cualquiera del gen y la prueba no funcionará en razas diferentes. En realidad, algunos procesos clínicos descritos en distintas razas tienen un defecto genético subyacente completamente diferente.

Por ejemplo, la ictiosis es un trastorno congénito que provoca una descamación excesiva y tiene una herencia autosómica recesiva.

Si el caso y la historia coinciden con un trastorno genético, no se puede descartar incluso si la prueba genética es negativa, puede que la causa de la enfermedad sea una mutación diferente a la que se ha hecho el test.

Acoplamiento o ligamiento

Algunos laboratorios no buscan un gen en particular, en lugar de eso, buscan un patrón de genes y de marcadores genéticos que se sabe son sugestivos de una enfermedad clínica. Se asume que genes que están cerca se heredan juntos y, por lo tanto, están "acoplados o ligados". Esta teoría se utiliza en las pruebas de ligamiento. Estas pruebas no son tan precisas como las que identifican un único gen mutado.

La teoría del ligamiento también se usa en investigación. Por ejemplo, se ha estudiado el genoma de los pastores de Shetland, con o sin dermatomiositis, buscando marcadores genéticos. No se ha encontrado un único gen responsable. En su lugar, parece ser que la dermatomiositis es la primera enfermedad genética compleja canina que tiene descrita una asociación de tres locus.

HEREDABILIDAD

La mayoría de los trastornos cutáneos son multifactoriales y es la combinación de factores genéticos y ambientales la que conduce a la enfermedad clínica. El avance en la genética veterinaria está proporcionando información sobre la heredabilidad de procesos más complejos a nivel genético.

La heredabilidad es una medida de cómo en las personas las diferencias en los genes implican diferencias en sus rasgos. Los rasgos pueden incluir características como la altura, el color de los ojos y la inteligencia, así como trastornos como la esquizofrenia o el autismo. En términos científicos, la heredabilidad es un concepto estadístico (representado como h^2) que describe qué parte de la variación en un rasgo determinado se puede atribuir a variación genética. Una estimación de la heredabilidad de un rasgo es específica de una población en un ambiente determinado y puede cambiar a lo largo del tiempo si las circunstancias cambian.

En realidad, la enfermedad clínica a menudo es el resultado de defectos en

múltiples genes. Si distintos genes están implicados en la expresión de un rasgo se denomina herencia poligénica y esto puede ser mucho más difícil de predecir.

Heterogeneidad genética

Los animales con signos del síndrome de *Ehlers-Danlos* (EDS) tienen una piel extremadamente frágil debido a un defecto en el colágeno tipo 1. Los gatos, el ganado vacuno, los perros, los caballos, los visones, los conejos y las ovejas también se pueden ver afectados.

Hay distintos genes implicados en la producción de colágeno tipo 1. Diferentes genes que codifican:

- Las tres cadenas que forman el colágeno.
- Enzimas necesarias para cambiar la molécula inicial de colágeno (no funcional) por la molécula final (funcional).

En los animales que presentan el EDS hay al menos seis genes implicados. Se han descrito muchas mutaciones que conducen, todas, al mismo defecto en el colágeno y, por tanto, a los mismos signos clínicos. Cuando defectos en genes que están en diferentes localizaciones pueden provocar los mismos signos clínicos el término utilizado es heterogeneidad genética y esto puede complicar de manera muy importante los intentos por comprender la herencia.

Dermatitis atópica

Las patologías con herencia poligénica pueden ser muy complejas y esto, a menudo, se expresa en términos de heredabilidad.

La heredabilidad es un cálculo matemático utilizado para caracterizar la variación de un rasgo en una población que es atribuible a la variación genética. Si la heredabilidad es 0 entonces no debería existir componente genético. A menudo, en procesos que se deben a la mutación en un único gen, se observa una heredabilidad cerca de 1.

La heredabilidad tiene especial relevancia cuando intentamos entender trastornos que son multifactoriales, como la dermatitis atópica.

Se considera que los perros con dermatitis atópica tienen una predisposición genética a la hipersensibilidad que está asociada con alérgenos ambientales. Un estudio estimó que la heredabilidad de la dermatitis atópica en perros de las razas labrador y golden retriever era de 0.47. En perros, la base genética es compleja y puede variar dependiendo de la localización geográfica, y por ello, es improbable una eliminación mediante

programas de cría basados en pruebas genéticas. Se podría esperar una reducción en la frecuencia y en la gravedad de la enfermedad mediante programas de cría basados en el fenotipo.

La popularidad de ciertas razas de perro y de sus cruces podría favorecer la prevalencia de la dermatopatía atópica y esto solo puede añadir preocupaciones acerca del tratamiento y control de un trastorno crónico y debilitante que tiene un impacto importante en el bienestar del perro.

Se sabe que, además de la genética, el ambiente es importante en el desarrollo de la atopia canina, aunque los resultados de los estudios pueden ser contradictorios a la hora de identificar los factores ambientales específicos que pueden estar implicados.

La endogamia se puede producir en aquellos casos en los que hay una excesiva selección genética de la población. Puede ser resultado de un intento por replicar un comportamiento o un rasgo morfológico; podría ser también un problema accidental de un programa de cría que excluya a demasiados animales debido a una enfermedad.

El cálculo del valor de cría estimado (VCE, o EBV por sus siglas en inglés) puede mejorar la eficacia de los programas de cría para enfermedades, ya que tiene en cuenta el estado de la enfermedad de los parientes conocidos y la probabilidad de que el animal en cuestión haya heredado los genes de la enfermedad. Eso puede ser de especial valor en procesos en los cuales la enfermedad no se manifiesta hasta después de que el perro ya haya podido ser utilizado para la cría. En el caso de un semental, puede haber engendrado un gran número de cachorros a los 12 meses de edad y no desarrollar signos de atopia hasta cerca de los tres años. Es posible que, en la mayoría de las razas afectadas, el VCE pueda ser útil en un futuro programa de cría, para intentar reducir la frecuencia y la gravedad de la atopia.

La *Guide Dogs for the Blind Association* en Reino Unido, incluye a la dermatitis atópica como uno de los problemas de salud que hacen que un perro no sea apto para la cría. En sus programas de cría del labrador retriever, consideran a la atopia un desafío importante, ya que solo aparece después de haber invertido una gran cantidad de tiempo y de dinero en el entrenamiento de un perro guía.

La ausencia de una prueba de ADN que ayude a establecer los programas de cría sanos para la atopia significa que son continuos los intentos por desarrollar herramientas que permitan a los criadores a identificar a los perros afectados. Hay criterios publicados para ayudar a establecer el diagnóstico.

Demodicosis (canina)

Desde hace mucho tiempo se ha recomendado que los perros con demodicosis generalizada NO deberían ser utilizados para la cría, aunque existe debate acerca de qué provoca el problema cutáneo generalizado.

Este artículo de revisión de Mueller et al., define la demodicosis juvenil de la siguiente manera

- “Declaración de consenso 2 - En perros jóvenes, la demodicosis tiene una base genética y lo más probable es que estén implicados múltiples genes.”

Dependiendo de donde trabaje el veterinario, es probable que existan variaciones en la prevalencia de la enfermedad y uno de los principales factores siempre será la raza.

Por ejemplo, en el Reino Unido, se ha descrito que la demodicosis juvenil está asociada de manera especial con el bulldog inglés, el staffordshire bull terrier, el shar pei chino, el dogo de Burdeos, el pug, el bulldog francés y el bóxer; mientras que se ha descrito un mayor riesgo de demodicosis de aparición en el adulto en el shar pei, en el shih-tzu, en el west highland white terrier, en el pug, en el bóxer y en el border terrier.

FARMACOGENÉTICA

La farmacogenética hace referencia a la ciencia que estudia cómo influye la variabilidad genética en la respuesta a los tratamientos farmacológicos entre las distintas especies.

Farmacogenética

Tradicionalmente, uno de los mejores ejemplos de farmacogenética está relacionado con el gen ABCB1 (también conocido como MDR1). Este gen está asociado con la glucoproteína P (P-gp) transportadora de membrana que es importante para la expulsión de ciertos compuestos a través de la barrera hematoencefálica. Las lactonas macrocíclicas se pueden acumular en el cerebro de los perros con mutaciones en el gen ABCB1, lo que puede provocar signos neurológicos. El uso de dosis altas de lactonas macrocíclicas (LM), para el tratamiento de la demodicosis, ayudó a demostrar que ciertas razas de perros y ciertos perros concretos mostraban efectos adversos y que estos estaban relacionados con mutaciones en el gen ABCB1.

En el Reino Unido, según la legislación vigente, sería difícil justificar el uso de altas dosis de LM para la demodicosis canina, dada la gran variedad de productos veterinarios disponibles y autorizados para el tratamiento de este proceso.

Es importante ser consciente, sin embargo, que perros sin mutación en el ABCB1 a los que se administran distintos fármacos, algunos de los cuales tienen autorización veterinaria y que son sustratos o inhibidores de la P-gp, también pueden sufrir

efectos adversos.

Hay una prueba de ADN para evaluar el gen ABCB 1 en perros concretos, algo que se puede tener en cuenta antes de comenzar el tratamiento. Los factores a considerar son la naturaleza del fármaco y las posibles combinaciones, la raza del perro y la supuesta prevalencia de la mutación del gen ABCB 1 en la población local. Mientras que la ivermectina es el ejemplo mejor conocido, los efectos de otros fármacos que también se pueden utilizar en dermatología también están alterados, aunque en menor medida.

Improve Veterinary Education