

NEOPLASIS MELANOCÍTICAS EN ANIMALES DOMÉSTICOS

Vargas J

Departamento de Salud Animal
Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia
Universidad del Tolima

RESUMEN

Una enfermedad celular puede darse por acumulaciones de sustancias endógenas o exógenas. Uno de los pigmentos endógenos que puede ser recaptado en las células es la melanina. Los neoplasmas melanocíticos son comunes en especies domesticas, pero no en bovinos, en quienes el número de reportes es sustancialmente menor. La búsqueda paralela para el tratamiento del melanoma tanto en humanos como en animales domésticos incluye técnicas quirúrgicas, farmacológicas e incluso ha llevado al estudio y manipulación genética de algunas especies. La problemática del melanoma va más allá del simple aspecto cosmético: los melanomas, e incluso los melanocitomas, pueden presentar cursos agresivos asociados con la disminución en la calidad de vida del animal o con su muerte.

Palabras claves: neoplasma, melanina, melanocitoma, melanoma.

MELANOCYTIC NEOPLASMS IN DOMESTIC ANIMALS

ABSTRACT

A cellular disease can occur due to accumulation of endogenous or exogenous substances. One of the endogenous pigments that can be recaptured by cells is melanin forming melanocytic neoplasms. These neoplasms are common in domestic species except in cattle. Treatment for this neoplasm includes surgical excision, pharmacologic therapy, and recently genetic manipulation. Melanocytic neoplasm not only affect the physical aspect of the person or animal but also can become aggressive and mortal tumors. The review will focused on the characteristic of this neoplasm and the treatment alternatives available.

Keywords: neoplasms, melanin, melanocytic neoplasm

Neoplasias melanocíticas en animales domésticos

Las células pueden presentar diversos tipos de alteración, que son denominados enfermedades celulares. A este grupo de patologías pertenecen las acumulaciones intracelulares, que pueden entorpecer el funcionamiento de la célula.

Las acumulaciones intracelulares pueden originarse de tres maneras: por la llegada a la célula de un metabolito normal, por la acumulación de un producto no metabolizable anormal y por la síntesis intracelular exclusiva de un producto.

Patológica o no, toda acumulación celular debe ser observada con detenimiento, ya que ofrece una prueba morfológica de su

causa inicial o de una enfermedad subyacente (Robbins and Angell, 1979). Uno de los principales grupos de pigmentos endógenos es la melanina, junto con la lipofuccina, hemosiderina y bilirrubina.

La melanita es un pigmento endógeno granular de color pardo oscuro, que en estado normal se encuentra dentro de los melanocitos originados en la capa neural del embrión, en la capa de malpigi de la piel, en las mucosas, en la retina y en las leptomeninges (Wynngaarden and Smith, 1986). Algunos autores han reportado la presencia de melanocitos en los ovarios, en la médula suprarrenal, en la vejiga o en el locus niger del cerebro (Robbins and Angell, 1979).

La melanina se deriva de la tirosina por acción de la tirosinasa, que es una enzima que en condiciones normales se encuentra en los melanocitos. La tirosina cataliza la formación de la dihidroxifenilalanina (DOPA), que experimenta polimerización y acoplamiento de proteínas para producir la melanina (Fritzpatrick *et al.*, 1972). En el ámbito estructural, la DOPA sintetizada en el retículo endoplasmático granular presenta conglomeración o polimerización en el aparato de Golgi y se incorpora en pequeñas estructuras ligadas a la membrana, llamadas melanosomas (Seji and Iwashita, 1965).

La mayoría de mamíferos poseen la hormona hipofisiaria estimulante de los melanocitos (MSH), pero no se ha comprobado la existencia de dicha hormona en humanos, en quienes esta función es desarrollada por la hormona adrenocorticotrofa (ACTH). Los esteroides suprarrenales ejercen en ambos casos el mecanismo de inhibición para los melanocitos.

Las lesiones cutáneas asociadas a depósitos intracelulares de melanina son el melanoma cutáneo primario, el léntigo maligno, el melanoma de extensión superficial, el melanoma medular y el melanoma lentiginoso acral (Robbins and Angell, 1979).

Clark *et al.*, (1978) determinaron un sistema de clasificación para los melanomas de acuerdo a la relación entre profundidad de la lesión histopatológica y el pronóstico, así:

Nivel I: cambios malignos intraepidérmicos.

Nivel II: invasión de la dermis.

Nivel III: llenado de la dermis papilar y afección de la dermis reticular.

Nivel IV: afección de la dermis reticular.

Nivel V: invasión del tejido subcutáneo.

Los tumores melanocíticos pueden ir desde melanocitomas, que se describen como tumores benignos y que pueden presentar un curso agresivo de malignidad (Uozumi *et al.*, 2003; Bydon *et al.*, 2003), hasta los melanomas malignos.

Los neoplasmas melanocíticos son raramente observados en bovinos y tienen casi siempre un origen congénito (Pravettoni *et al.*, 2003). No obstante, algunos autores reportan un número mucho menor de casos de melanoma congénito comparados con casos de melanoma adquirido (Millar *et al.*, 1995; Foley *et al.*, 1991). El caso especial de melanomas bovinos representa menos del 2% de todos los tumores reportados en esta especie (Ortega-Pacheco *et al.*, 1998).

A diferencia de lo observado en los bovinos, los tumores melanocíticos son vistos con relativa frecuencia en porcinos, caninos y equinos. En el caso de los equinos, los caballos que expresan el fenotipo "moro" están mayormente afectados por procesos patológicos y fisiológicos no patológicos ligados a la melanina. Así, se puede observar una mayor prevalencia de los procesos neoplásicos melanocíticos en caballos de capa blanca y una particular capacidad de los caballos de raza Lipizana para catabolizar la melanina a medida que envejecen. Estos factores han sido una de las causas que impulsaron el examen genético de estos ejemplares, en busca de una solución para el melanoma humano.

El hecho de que algunos tumores epiteliales muestren cariotipos variados y complejos ha dificultado la identificación de los modelos generales de esa evolución cariotípica (Hoglund *et al.*, 2005). Sin embargo, el ordenamiento del gen para los caballos de capa blanca (no albinos) sobre el brazo largo del cromosoma equino 25 fue el primer paso hacia el esclarecimiento de la causa molecular del progresivo oscurecimiento de estos caballos. Aunque el estudio logro genotipificar algunos microsatélites de tres regiones cromosomales, el sitio del gen hasta ahora no ha sido encontrado (Henner, 2002).

El estudio de Henner (2002) también estableció una secuencia parcial para un grupo de genes candidatos a ser los responsables del genotipo "moro" en equinos y de la superdisposición a desarrollar neoplasmas melanocíticos y su relación con el enlace de los receptores para la tirosin-cinasa (KITLG) y con el factor 1 activador de la proteinasa apoptasa (APAF1).

Las diferencias encontradas demostraron que mientras para la KITLG no pudo ser descubierta ninguna mutación, en la APAF1 se observaron dos polimorfismos nucleótidos singulares (SNP's), que presentan una tendencia de acoplamiento con los microsatélites IGF-1 del brazo largo del cromosoma 28. Estos resultados orientan la búsqueda hacia los marcadores y genes ubicados sobre el brazo largo del cromosoma 28 (Henner, 2002).

En el ámbito clínico patológico, los melanomas equinos presentan características diferentes en relación con el melanoma humano. La diferencia radica en la ausencia del tropismo hacia la epidermis y en su multinodeulación. En los equinos, el desarrollo de los tumores melanocíticos presenta una asociación topográfica con las glándulas sudoríparas, pero no con la unión dermo-epidermal. En ellos, el desarrollo de la estructura

tumoral está compuesta por una disposición céntrica de los estratos celulares.

Alternativas contra las neoplasias melanocíticas

a. Quirúrgica

La técnica de escisión quirúrgica para las neoplasias melanocíticas se ha reportado en estudios anteriores por otros autores (Frederick, 1990; Rowe *et al.*, 2004; Cox *et al.*, 1989) y es sugerida como una opción razonable para el tratamiento de tumores melanocíticos dermales (Cox *et al.*, 1989; Rowe *et al.*, 2004) cuando no hay presencia evidente de procesos metastásicos en la región de los nódulos linfáticos (Yeruham *et al.*, 2002). Se reporta que en algunos casos en los que se observaron tejidos residuales grisáceos después de la cirugía no se evidenció regeneración de los tumores melanocíticos luego de treinta meses de efectuada la escisión del tumor (Miller *et al.*, 1995). Pero un tumor demarcado sólo parcialmente tiene una alta probabilidad de regenerarse (Foley *et al.*, 1991). Algunos procesos quirúrgicos implican medidas drásticas, como la enucleación en casos de melanomas intraoculares (aunque éstos son de rara presentación) tanto en animales como en hombres (Schuh, 1989).

b. Farmacológica

Un producto farmacológico orientado a combatir los procesos tumorales melanocíticos consiste en el uso tópico del 2,4-Dinitro-1-Clorobenceno (DNCB), que puede actuar como agente inmunoestimulante, pero, debido a su baja solubilidad, no ha obtenido los resultados esperados aun cuando mediante la adición de dimetilsulfoxido (DMSO) se logró mejorar la solubilidad del producto para ser usado como inyección intratumoral (Scherbell *et al.*, 1975).

Otro ensayo farmacológico utilizó la cimetidina (histamino-antagonista H2) en tres equinos con problemas de melanomatosis multifocal progresiva. En ellos se observó que con una posología de 2,5 mg/kg PV, cada 8 horas, por vía oral, durante un periodo de 2 a 12 meses, se reducía de un 50 a un 90% el número y el tamaño de los melanomas (Goetz *et al.*, 1990).

c. Inmunológica

El uso de vacunas experimentales compuestas de péptidos adyuvantes capaces de estimular las células T contra la tirosinasa funcional ha logrado inducir largos periodos libres de regeneración de estos tumores. Aunque la eficiencia de la vacuna no fue alta, los resultados de este estudio piloto mostraron que la vacunación estuvo asociada con el cese de la recurrencia de los tumores en 4 de los 9 pacientes, de los que todos 4 presentaban respuesta inmune a la vacuna (Letsch *et al.*, 2005).

d. Ingeniería genética

El uso de la ingeniería genética mediante la obtención de vacas transgénicas capaces de producir un anticuerpo recombinante que destruye las células del melanoma humano en la fase *in vitro* es lo que está generando las últimas pautas en el tratamiento del melanoma.

El anticuerpo recombinante sintetizado es la lactoferricina bovina (LfcinB). Cuando la LfcinB es agregada a un cultivo *in vitro* de células tumorales se observa la acción citotóxica de la sustancia a través de una lesión en la membrana de las células tumorales, que finalmente entran en lisis. *In vivo* se observó una necrosis hemorrágica extensiva en el tumor 24 horas después de la aplicación de LfcinB (Eliassen *et al.*, 2002).

Brem (2004) ha logrado el incremento en la producción de anticuerpos "bioespecíficos" tipo LfcinB con ayuda de la clonación

de las mismas vacas transgénicas (diariomedico.com, 2004).

Estudios que incursionan en el campo de la inmunohistoquímica demostraron que se presenta asociación entre la expresión de la endo-beta-D-glucuronidasa (HPSE-1) y el crecimiento, metástasis y angiogénesis de los tumores melanocíticos. Estos resultados deben conducir a una terapia capaz de bloquear la actividad de la HPS-1, que puede ayudar a controlar este tipo de neoplasias (Murry BP *et al.*, 2005).

La solución de las enfermedades cancerosas está aún lejos de la meta final. Los trabajos realizados hasta la fecha con pequeños mamíferos y animales de abasto brindan una pauta importante en la búsqueda de la cura de las enfermedades caracterizadas por la formación de neoplasmas en humanos. No obstante, es una prioridad abrir el espacio para que los resultados de esta investigación sean revertidos a aquellos especímenes en los que se adelantan estos trabajos, especialmente a los animales de abasto y de compañía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bydon A, Gutiérrez JA and Mahmood A. Meningeal melanocytoma: Aggressive course for a benign tumor. J. Neurooncol. 64 (3): 269-63, 2003.
2. Clark WH, Reimer RR and Greene M. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocyt lesions: B-K mole syndrome. Arch. Dermatol. 114: 732, 1978.
3. Cox JH, De Bowes RM and Leipold HW. Congenital malignant melanoma in two foals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 194 (7): 945-7, 1989.
4. Eliassen LT, Berge G and Sveinbjornsson B. Evidence for a direct antitumor mechanism of action of bovine lactoferricin. Anticancer Res. 22(5): 2703-10, 2002.

5. Fitzpatrick P and Lerner A. Malignant melanoma of head and neck: a ciclopathological study. *Can. J. Surg.* 15: 90, 1972.
6. Fleury C, Berard F and Balme B. The study of cutaneous melanomas in Camargue-type gray-skinned horses(1): clinical-pathological characterization. *Pigment Cell. Res.* 13 (1): 39-46, 2000.
7. Foley GL, Valentine BA and Kincaid AL. Congenital and acquired melanocytomas (benign melanomas) in eighteen young horses. *Vet. Pathol.* 28(5): 363-9, 1991.
8. Frederick D. Excision of melanomas in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196(8): 1201-2, 1990.
9. Goetz TE, Oglive GK and Keegan PJ. Cimetidine for treatment of melanomas in three horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196(8): 1201-1203, 1990.
10. Henner JE. Molekulargenetische Untersuchungen zur Fellfarbvererbung bei Pferden unter besonder Berücksichtigung der Freibergerasse, Institute für Nutztierwissenschaften der ETH Zürich, Dissertation, 2002.
11. Hoglund M, Frigyesi A and Sall T. Statistical behavior of complex cancer Kriotypes. *Genes Chromosomes Cancer.* En imprenta. Enero, 2005.
12. [http:// www.diariomedico.com/edicion/noticia/0,2458,472436,00.html](http://www.diariomedico.com/edicion/noticia/0,2458,472436,00.html), Abril, 2004.
13. Kopf, AW, Bart RS, Rodrigez-Sains, BA. Malignant melanoma: a review. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* (3): 41, 1977.
14. Letsch A, Keilholz U and Fluck M. Peptide vaccination after repeated resection of metastases can induce a prolonged relapse free interval in melanoma patients. *Int. J. Cancer.* En imprenta. Enero, 2005.
15. Miller MA, Weaver AD and Stogsdill PL. Citaneus melanocytomas in 10 young cattle. *Vet. Pathol.* 32(5): 479-84, 1995.
16. Murry BP, Greiter WA and Paulsen DP. Selective Heparanase localization in malignant melanoma. *Int. J. Oncol.* 26(2): 345-52, 2005.
17. Ortega-Pacheco A y Miranda-Soberanis J. Tumor melanocítico maligno en un bovino: reporte de caso. *Rev. Biomed* (9): 48-49, 1998.
18. Pravettoni D, Ordobazari M and Beineke A. Congenital melanoma in a heifer. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* Jan 110: (1)34-6, 2003.
19. Robbins S y Angell M. *Patología básica.* 2 ed. Nueva editorial interamericana, 1979.
20. Rowe EL and Sullins KE. Excision as treatment of dermal melanomatosis in horses: 11 cases (1994-2000). *J. Am Vet. Med. Assoc.* 225(1): 94-6, 2004.
21. Seiji M and Iwashita S. Intracellular localization of tyrocinasa and site of melanin formation in melanocytes. *J. Invest. Derm.* (45): 305, 1965.
22. Scherbel VG and Weidemann G. New method for intranodular administration of 2,4-Dinitro-1-Clorobencen (DNCB) *Arzn. Eimeittelforschung*, Apr, 25(4): 687, 1975.
23. Schuh JC. Congenital intraocular melanoma in a calf. *J. Comp. Pathol.* 101(1): 113-6, 1989.
24. Uozomi Y, Kawano T, Kawaguchi T and Kanelo Y. Malignant transformation of meningeal melanocytoma: a case report. *Brain Tumor Pathol* 20(1): 21-5, 2003.
25. Wyngaarden JB y Smith L. *Tratado de Medicina Interna.* 17 ed. Editorial Interamericana, 1986.
26. Yeruham I and Perl S. Melanocytoma and myxoma-tumors of the limbs in cattle. *Berl Münch. Tierarztl. Wocheschr.* 115(11-12): 425-7, 2002.